

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE
MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

ENFERMEDADES TIROIDEAS Y

SENSIBILIDAD A LA INSULINA

JOSE ANGEL DIAZ PEREZ

Director: PROFESOR DR. JUAN PEDRO MARAÑES PALLARDO

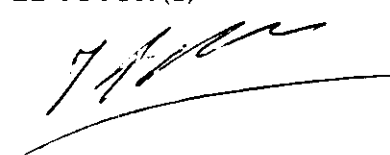
Codirector: DR. ALFONSO CALLE PASCUAL


INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Una vez revisado el Proyecto de tesis de D. JOSE ANGEL DIAZ PEREZ, creo que posee claro rigor científico, es un tema realmente novedoso en el que ha trabajado de forma seria y eficiente y que por ultimo aporta conclusiones que pueden tener aplicación práctica desde el punto de vista de la Endocrinología Clínica.

Por lo que nos parece oportuno sea defendida como Tesis Doctoral.

V.º B.º
EL TUTOR (2)


Fdo.: Prof. Dr. J.P. Marañés Pallardo
(fecha y firma)
D.N.I.: 00038491
Madrid, 22 Noviembre, 1995


El Director de la Tesis
Dr. A.L. Calle Pascual
279017
Fdo.: Prof. Dr. J.P. Marañés Pallardo
(fecha y firma)
D.N.I.: 00038491
Madrid, 22 Noviembre 1995

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

PROFESOR D. RAFAEL ENRIQUEZ DE SALAMANCA LORENTE, CATEDRATICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMA: que una vez examinado el Trabajo presentado por D. JOSE ANGEL DIAZ PEREZ, titulado: "ENFERMEDADES TIROIDEAS Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA", dirigido por el Prof. Dr. D. J. Pedro Marañés Pallardo y D. A.L. Calle Pascual, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

15 DIC. 1995



Director del Departamento

Fdo.: Prof. Dr. R. Enriquez de Salamanca

(fecha y firma)

A mis padres

Agradecimientos:

1. Al director y al codirector de la Tesis, por su ayuda prestada en todo momento.
2. A mi jefe, Profesor A. Charro Salgado, con todo mi aprecio.
3. A todos los miembros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario San Carlos, en especial al Dr. Mario Gómez ,la Dra. López Maciá, y el Dr. Félix Requejo, de quienes aprendí gran parte de mis conocimientos.
4. A la Dra. Elena Vara, a Nati y a Cruz, por su valiosísima ayuda.
5. A todos los miembros del Laboratorio de Endocrinología, por ayudarme en las difíciles tareas del Laboratorio.
6. A María del Carmen Salcedo y Eva Bravo, por su apreciable colaboración y su simpatía.
6. A el Dr. Pepe Bascuñana, por su estimable ayuda en la Informática y en la Estadística.
7. A todos mis amigos, en especial a J.M. García Montes, por apoyarme en los momentos de desánimo.

INDICE

pag.

1. INTRODUCCION	8
1.1. RESISTENCIA INSULINICA	
1.1.A. Mecanismos de captación de glucosa por los tejidos periféricos	9
1.1.B. Resistencia Insulínica. Tipos de resistencia insulínica	13
1.1.C. Mecanismos de resistencia insulínica	21
1.1.D. Papel de los órganos diana en la resistencia insulínica	28
1.2. METODOS DE CUANTIFICACION DE LA SENSIBILIDAD INSULINICA. APLICACION DEL MODELO MINIMO DE BERGMAN AL FSIVGTT.	30
1.3. HORMONAS TIROIDEAS Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA	44
1.3.1 Efectos de las hormonas tiroideas en los procesos metabólicos	44
1.3.2. Hipertiroidismo y metabolismo de los hidratos de carbono	46
1.3.3. Hipotiroidismo y metabolismo de los hidratos de carbono	48
1.4. ENFERMEDADES TIROIDEAS AUTOINMUNES	50
1.4.1. Enfermedad de Graves-Basedow	50
1.4.2. Enfermedad de Hashimoto	51
1.4.3. Atrofia tiroidea autoinmune	52
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	53

3. PACIENTES Y METODOS	54
3.1. Sujetos	54
3.2. Diseño del estudio	58
3.3. Estudios metabólicos	62
3.4. Procedimientos analíticos	63
3.5. Cálculos matemáticos	65
3.6. Análisis estadístico	65
 4. RESULTADOS	 67
4.1. Resultados de las hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos	67
4.2. Resultados de las glucemias e insulinemias basales	71
4.3. Resultados de las fases de secreción pancreática de insulina	78
4.4. Resultados de los parámetros del FSIVGTT: Si, Sg y Kg	85
4.5. Correlaciones	94
 5. DISCUSION	 103
5.1. Hipertiroidismo y sensibilidad a la insulina	103
5.2. Hipotiroidismo y sensibilidad a la insulina	112
5.3. Asociaciones entre datos clínicos y cinética de la glucosa	115
5.4. Asociaciones entre los distintos parámetros de la cinética de la glucosa	117
 6. REFLEXIONES	 120
 7. BIBLIOGRAFIA	 123-133

1. INTRODUCCION:

Desde hace más de cien años se sabe que el metabolismo de los carbohidratos está alterado en pacientes con hipertiroidismo. Aunque inicialmente el mecanismo etiopatogénico no estuvo del todo aclarado, se han propuesto varios: aumento de la absorción de la glucosa ⁽¹⁾, aumento de la neoglucogénesis, disminución de la captación hepática de glucosa y disminución de la captación de glucosa por los tejidos periféricos; mecanismos en los que se profundizará posteriormente. Existen pocos datos de las alteraciones del metabolismo de la glucosa en los pacientes hipotiroideos, aunque algunos de los estudios apuntan a que la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos está igualmente disminuida.

La sensibilidad a la insulina, o su inverso, la resistencia insulínica, es un mecanismo patogénico conocido desde hace varias décadas, presente en numerosas patologías, algunas de ellas como la diabetes mellitus y la obesidad, de elevada incidencia en la población. En los últimos años el tema de la resistencia insulínica ha alcanzado un gran impacto en la Medicina, al tomar protagonismo como factor etiopatogénico de gran importancia en cada vez más enfermedades y creando interesantes controversias entre los grupos de investigación.

Para introducir el trabajo de investigación que apporto, comenzaré con un breve repaso de los conceptos, tipos y mecanismos de Resistencia Insulínica, para continuar describiendo los distintos métodos de cuantificación de la sensibilidad a la insulina, y por último hacer un repaso de los estudios existentes sobre la relación entre la patología tiroidea y la sensibilidad a la insulina.

1.1 RESISTENCIA INSULINICA

La RESISTENCIA A LA INSULINA se define como la disminución de los efectos biológicos de la insulina en los tejidos periféricos.

La SENSIBILIDAD A LA INSULINA o su inverso, la resistencia insulínica, varía de persona en persona ⁽²⁾. Los factores genéticos son muy importantes en la sensibilidad a la insulina, ya que ésta tiende a ser similar en los individuos de la misma familia y en grupos étnicos, como en los indios Pima ⁽³⁾. La respuesta de las células β a la resistencia insulínica es un aumento compensatorio de la secreción de insulina, resultando en mayor hiperinsulinemia.

Tanto la hiperinsulinemia como la resistencia insulínica son conceptos fisiopatológicos abstractos, por lo que no tenemos criterios de niveles de captación de glucosa normales o anormales, pero podemos comparar entre distintos individuos, grupos étnicos o determinadas patologías. Está demostrado que los niveles de menor captación de glucosa son los de las personas con Diabetes Mellitus No Insulin Dependiente (DMNID), hipertensión arterial (HTA), síndrome X, síndrome de ovarios poliquísticos, acantosis nigricans... Dentro del grupo de personas con menor sensibilidad insulínica, no todas desarrollan estas patologías, por lo que parece que son necesarios otros factores etiopatogénicos para desarrollarlas.

La resistencia insulínica tuvo inicialmente una definición terapéutica en pacientes insulínos dependientes: pacientes que requerían más de 200 unidades por día. Actualmente, con el uso de insulinas purificadas, es difícil encontrar pacientes con estos requerimientos. Aún teniendo en cuenta la degradación subcutánea de la insulina, los anticuerpos anti-insulina y la falta de coordinación entre inyección y comida, no son habituales requerimientos diarios de 0.4 a 0.5 UI/kg/día. Los estados que requieren

más de 200 unidades de insulina por día están asociados con anomalías congénitas severas, anticuerpos contra la insulina o su receptor, acantosis nigricans o lipoatrofia, y se denominan "RI severa" .

1.1.A. MECANISMOS DE CAPTACION DE GLUCOSA POR LOS TEJIDOS PERIFERICOS.

La glucosa es el substrato energético más importante en el metabolismo animal. Para su utilización es preciso la captación por los tejidos, que se hace por un sistema especializado de transportadores de glucosa (transportadores GLUT) ⁽⁴⁾. La difusión simple a través de las membranas es poco probable que se produzca en células humanas en condiciones normales, ya que al ser la glucosa hidrofílica, no puede atravesar la doble capa lipídica de las membranas celulares.

La captación de la glucosa por los tejidos se hace por tres mecanismos:

- 1) Captación mediada por insulina.
- 2) Captación no mediada por insulina, pero estimulada por otros factores.
- 3) Captación por transportadores no estimulada por la insulina ni por otros factores: captación de la glucosa autoinducida por la hiperglucemia o "Efectividad de la glucosa".

1) Captación de glucosa mediada por insulina:

El aumento de la concentración de la insulina en el espacio extracelular estimula los receptores insulínicos en la membrana celular y la unión de la insulina al receptor produce un aumento en la actividad de los transportadores de glucosa (GLUT). La gran mayoría de la captación de

glucosa inducida por insulina se realiza en el músculo esquelético (80%) y en los adipocitos, donde es mediada por los transportadores GLUT-4 ⁽⁴⁾. Este transportador se expresa preferentemente en los tejidos sensibles a la insulina que captan glucosa de forma rápida y masiva durante el período post-prandial: músculo y tejido adiposo ^(4, 5).

Este mecanismo es el más importante en el período postprandial, aunque niveles de insulina bajos durante los periodos interprandiales también tienen un efecto permisivo en la captación de la glucosa y su utilización por los tejidos, y en la producción de glucosa por el hígado.

La insulina además aumenta el flujo sanguíneo del músculo esquelético, produciendo vasodilatación de los capilares que no estaban perfundidos ^(6, 7). De esta manera se aumenta el número de receptores insulínicos en la membrana de las células musculares que quedan expuestos a la acción de la insulina circulante. La vasodilatación muscular inducida por la insulina aumenta de forma considerable la captación de glucosa y disminuye la resistencia vascular periférica y la presión arterial.

La insulina tiene otros efectos fisiológicos mediados por los receptores insulínicos: modifica la actividad de enzimas relacionados con el metabolismo de los carbohidratos, aumenta la captación de aminoácidos, agua, fosforo y potasio por las células... Estos mecanismos pueden estar alterados de forma simultánea cuando existe una disminución de la captación de glucosa.

2) Captación de glucosa estimulada por otros factores (no mediada por insulina):

Existen otros factores que aumentan la captación de glucosa por los tejidos: IGF-1 (Insulin Growth Factor-1), IGF-2 (Insulin Growth Factor-2), NSILA (non-suppresible-Insulin like-activity) y otros. No se sabe si el mecanismo por el que se produce esta captación está mediado por los

receptores insulínicos o por sus propios receptores. Es probable que los transportadores GLUT envueltos en este proceso sean los mismos que los que se estimulan por la insulina.

El porcentaje de captación de glucosa mediado por insulina y el no mediado por insulina, es posible que varíe de tejido en tejido, de persona en persona, durante el periodo de ayuno y postprandial y en diferentes circunstancias patológicas. Sin embargo la insulina es el factor más importante en la captación de la glucosa y ejerce un efecto facilitador sobre la actividad de otros tejidos.

El factor IGF-1 es el más conocido y el que más interés ha generado. Las moléculas de insulina e IGF-1 son parecidas y los receptores de ambas hormonas tienen un gran homología en la secuencia de aminoácidos y en la estructura cuaternaria. Ambos receptores estimulan el complejo tirosin-kinasa que forma parte de los propios receptores. Pacientes con resistencia insulínica severa mejora con la administración de IGF-1 ^(8, 9) y en pacientes con Diabetes Mellitus no insulínica (DMNID) los niveles de insulina plasmática disminuyen y la respuesta a la insulina aumenta con la administración de dicho factor ^(10,11).

Hijos euglicémicos de padres diabéticos tienen anormal la captación de glucosa no mediada por insulina. Los pacientes con tumores no pancreáticos que producen hipoglucemia tienen aumentada la captación de glucosa por los tejidos a pesar de tener la producción de insulina suprimida. Este mecanismo estaría mediado por otro factor humoral (¿IGF-2?) ⁽¹²⁾.

3) Captación de glucosa por transportadores, no estimulada por insulina ni otros factores: "Efectividad de la Glucosa":

Existen tejidos como el cerebro y los glóbulos rojos que no precisan insulina para captar glucosa. La captación de la glucosa en el cerebro no está

mediada por la insulina y los transportadores de glucosa son el GLUT-1 y el GLUT-3. La regulación de estos transportadores y la captación de glucosa en neuronas a través de la barrera hemato-encefálica no es del todo conocida. Los glóbulos rojos contienen GLUT-1 y tampoco necesitan insulina para captar glucosa. Las células beta del páncreas contienen GLUT-2 que parece que actúa como una especie de "sensor" de la glucemia plasmática para la secreción de insulina.

Estos tipos de transportadores son los llamados insulinoindependientes y su regulación por los niveles de glucemia y por factores paracrinós no está del todo clara. Es probable que la captación de glucosa en los periodos interprandiales sea menos dependiente de la insulina y esté mediada por los transportadores GLUT insulinoindependientes. En el tejido muscular, donde existen los dos tipos de transportadores, en situaciones de hiperglucemia el mecanismo de captación de glucosa no mediado por la insulina sería más importante ⁽⁴⁾. La capacidad de la hiperglucemia por sí misma de aumentar la captación de glucosa por los tejidos y de disminuir la producción hepática de glucosa, ha sido denominada **Efectividad de la Glucosa**. La efectividad de la glucosa estaría disminuída en algunos individuos con DMNID, cobrando gran importancia patogénica en la resistencia insulínica que presentan estos pacientes .

1.1.B. RESISTENCIA INSULINICA. TIPOS DE RESISTENCIA INSULINICA

-Resistencia Idiopática o Primaria: Existen personas con captación disminuída de glucosa que tienen la RI de forma constitucional y hereditaria ⁽¹³⁾. Esta RI está presente muchos años antes de que aparezca la hiperglucemia y la intolerancia a la glucosa. No todas las personas que tienen RI desarrollan intolerancia a la glucosa o DMNID ⁽¹⁴⁾. Ferrari y col. demostraron que hijos normotensos no obesos de padres hipertensos tienen disminuída la captación de la glucosa antes de que aparezca la HTA ⁽¹⁵⁾. Este estado de RI idiopática probablemente sea hereditario y se agrave por factores adquiridos: dieta, obesidad, edad avanzada, sedentarismo y tabaquismo. Es probable que los mecanismos exactos de RI sean múltiples y variados, y que en algunos individuos sea el resultado de la suma de mínimas alteraciones. No se conoce si los mecanismos de RI en la DMNID son los mismos que en otras entidades como el Síndrome de Ovarios Poliquísticos o la obesidad o la HTA.

-Resistencia Insulínica Secundaria:

- Pubertad ⁽¹⁶⁾
- Embarazo
- Obesidad
- Ayuno prolongado
- Cetoacidosis
- Situaciones de stress: Infecciones, quemaduras, traumatismos
- Medicamentos: glucocorticoides, beta-bloqueantes, diuréticos tiazídicos.
- Cirrosis hepática ⁽¹⁷⁾
- Hemocromatosis

- Insuficiencia renal
- Distrofia miotónica de Steiner ⁽¹⁸⁾
- Enfermedades endocrinológicas:
 - Acromegalia
 - Síndrome de Cushing
 - Glucagonoma
 - Feocromocitoma
- Anormalidades congénitas severas:
 - Leprechaunismo
 - Acantosis Nigricans Tipo A
 - Síndrome de Rabson-Mendenhall
 - Ataxia-Telangiectasia
- Síndrome de lipoatrofia congénitos y adquiridos
- Resistencia Insulínica autoinmune:
 - Por anticuerpos anti-insulina
 - Por anticuerpos anti-receptor de insulina: Acantosis Nigricans tipo B

A continuación intentaré resumir la relación etiopatogénica entre RI y distintas entidades clínicas frecuentes en la población general: Diabetes Mellitus no insulínica dependiente, Obesidad, HTA y Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

Resistencia insulínica y DMNID

La RI es la alteración etiopatogénica más importante y precoz la DMNID, y que presentan la mayoría de los pacientes. En los pacientes con DMID también existe un cierto grado de Resistencia Insulínica provocado por la hiperglucemia.

Para que exista DMNID no sólo basta que exista RI sino que además es necesario que exista algún defecto en las células β pancreáticas, que produzca un agotamiento en el mecanismo compensador de secreción de insulina, produciéndose en definitiva una deficiencia relativa de insulina causante de la hiperglucemia de estos pacientes ^(5, 19). O sea, que en la DMNID existen dos defectos fundamentales:

- 1) RI en los tejidos periféricos
- 2) Deficiencia relativa de la secreción de insulina por la célula β .

Existen estudios prospectivos con personas normoglucémicas que evolucionaron a DMNID, en los que se demuestra que la anormalidad inicial es la RI, y que aparece muchos años antes que la hiperglucemia y que ésta es precedida de hiperinsulinemia compensadora por parte de la célula β ⁽²⁾. Para que aparezca hiperglucemia y DMNID es necesario que se produzca una "fatiga" del mecanismo compensador de hiperinsulinemia de la célula β ⁽²⁰⁾. En definitiva, se podrían establecer 4 etapas en la patogenia de la DMNID:

- 1) Resistencia insulínica con hiperinsulinemia compensadora y euglucemia.
- 2) Fatiga de la célula β con aumento de las glucemias postprandiales.
- 3) Hiperglucemia de ayuno.
- 4) Diagnóstico clínico de DMNID

Existen personas con RI con un aumento compensador de la secreción de insulina por las células β que no llega a agotarse. Esto explicaría porque algunas personas con RI no llegan a desarrollar DMNID. Dentro del grupo de personas con RI, unas desarrollarían obesidad, otras hipertensión arterial, ovarios poliquísticos...

Entre las personas con antecedentes familiares de DMNID, la que tienen mayor RI son las que van a desarrollar con mayores posibilidades DMNID. En definitiva, dentro del grupo de las personas con RI, los que tienen más factores de riesgo de desarrollar DMNID son los que tienen una historia familiar de DMNID, una RI más severa y una tendencia a la fatiga de la célula β _(12, 14, 21).

Por otra parte existen pacientes con DMNID que no tienen RI, en los que el defecto primario parece ser una deficiencia secretoria de insulina. Dentro de este subgrupo se encuentran los pacientes con Diabetes Mellitus tipo MODY (Maturity Onset Diabetes Young) ₍₂₂₎, los pacientes con una deficiencia congénita de glucokinasa y algunos pacientes negros de USA ₍₂₃₎.

Recientemente se le esta dando importancia a al hiperglucemia como causa (no efecto) de la RI. De esta manera la hiperglucemia por sí misma genera más hiperglucemia. Este mecanismo es el responsable de la RI en los pacientes con DMID con mal control metabólico. La disminución de de la glucemia con floridzina, una toxina de los túbulos renales que aumenta la glucosuria pero no mejora el metabolismo de la glucosa, ocasiona un disminución de la RI, sugiriendo que la hiperglucemia por sí misma, y no los mecanismos que la causan son los responsables de la disminución en la captación de la glucosa ₍₂₄₎. Los mecanismos de esta fatiga de la captación de la glucosa reversible causada por la hiperglucemia no son conocidos, pero en los pacientes con DMNID son superponibles y aumentan la tendencia al mal control metabólico.

Resistencia Insulínica y Obesidad

La relación entre la DMNID y la obesidad es conocida desde hace décadas. EL 80% de los pacientes con DMNID son obesos, por lo que se pensó que la causa inicial de la RI era la obesidad. Actualmente es conocido que la RI precede por muchos años a la obesidad y que personas de un peso normal pueden desarrollar DMNID. La obesidad empeora la RI preexistente, pero es necesario un mecanismo que produzca fatiga de las células β pancreáticas para que se desarrolle la DMNID. La teoría de que la hiperinsulinemia estimula los centros hipotalámicos del apetito causando aumento crónico de la ingesta no parece viable, ya que existen muchas personas con RI de peso normal. Inicialmente se pensó que la RI se daba sólo en los adipocitos, pero en estudios posteriores se demostró que existe RI en el tejido muscular de los obesos antes de que aparezca hiperglucemia

Existen más de un mecanismo que conducen a la RI en personas obesas:

1) Disminución del número y afinidad de los receptores de insulina en personas obesas, con o sin DMNID, probablemente por efecto de desregulación de receptores ("down regulation") de la hiperinsulinemia crónica ⁽²⁵⁾

2) Disminución de la actividad de la tirosin-kinasa (mediador de los efectos intracelulares de la insulina, acoplado al receptor insulínico) ^(26, 27).

3) Mecanismos post-receptor.

No sólo el grado de obesidad es importante en la RI, sino la distribución del tejido adiposo. El cociente entre los diámetros de la cintura y la cadera (Índice cintura/cadera) es un factor independiente del grado de obesidad que agrava la la RI ^(28, 29). Las personas con obesidad central o androide (con índice cintura/cadera mayor de 0.8) tienen más RI que las personas con

obesidad periférica o ginecoide (índice cintura/cadera menor de 0.8). La grasa intraabdominal o visceral es metabólicamente diferente a la del resto del organismo. Estos adipocitos tienen menos receptores insulínicos y más receptores beta-adrenérgicos, lo que les da una mayor capacidad de movilización lipídica ₍₃₀₎.

Resistencia Insulínica e Hipertensión Arterial

La HTA esencial se asocia con RI en pacientes con DMNID, en pacientes obesos, y en pacientes no diabéticos y con normopeso. Familiares de primer grado de pacientes hipertensos tienen más RI que personas controles sin familiares hipertensos ₍₃₁₎. Desde hace años existen fuertes controversias sobre el nexo de unión de la hiperinsulinemia y la HTA, con estudios que demuestran que la Hiperinsulinemia es causante de HTA, y con otros estudios contrarios.

Los posibles mecanismos por los que la hiperinsulinemia produce o facilita la HTA son:

- 1) La insulina aumenta la reabsorción de sodio en el túbulo renal.
- 2) La insulina aumenta la actividad simpática.
- 3) La insulina altera el transporte intracelular de calcio y otros iones divalentes _(32, 33).
- 4) En pacientes con DMNID existen alteraciones en el ANF (factor natriurético atrial) ₍₃₄₎.

Por otro lado existen datos y estudios que sugieren que la hiperinsulinemia no es causa de HTA:

- 1) No todos los diabéticos son hipertensos

- 2) En la DMNID existe hiperinsulinemia en fases iniciales. En fase de fatiga de célula β persiste la HTA.
- 3) Los pacientes con insulinomas no tienen HTA ₍₃₅₎.
- 4) Los indios Pima de Arizona y los mejicanos de Tejas tiene una incidencia muy aumentada de DMNID y baja de HTA ₍₂₀₎.
- 5) Los pacientes con síndromes de resistencia insulínica severa no suelen tener HTA.
- 6) Existen estudios experimentales en los que la infusión aguda de insulina no produce HTA, como lo hacen la noradrenalina y la angiotensina II ₍₃₆₎.

En definitiva, parece que la HTA es un síndrome plurifactorial. La hiperinsulinemia sería una de las causas en algunos grupos de pacientes, en los que la presencia de una predisposición genética produciría o agravaría la HTA.

Resistencia Insulínica y Síndrome de Ovarios Poliquísticos

Los niveles de insulina elevados en ciertas mujeres genéticamente predispuestas se acompaña de un aumento de la producción de andrógenos por el ovario _(37, 38). Las mujeres con hiperinsulinemia tienen niveles de testosterona más altos que las mujeres con niveles de insulinemia normales y existe un relación directa entre la severidad de la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo ₍₃₉₎. Las pacientes con ovarios poliquísticos tienen RI de la misma magnitud que en la DMNID y la obesidad es común en este tipo de personas. No todas las mujeres con hiperinsulinemia desarrollan un síndrome de ovarios poliquísticos, por la misma razón por la que no todas las personas con RI e hiperinsulinismo desarrollan DMNID o HTA. Se necesitan al menos dos factores patogénicos: la hiperinsulinemia y una predisposición especial

de los ovarios (¿ Congénita ?, ¿ Niveles aumentados de LH ?) para responder a la insulinemia con un aumento de la producción de andrógenos y cambios quísticos. Parece que la hiperinsulinemia induce a la producción de andrógenos en los ovarios por estimulación de receptores de IGF-I₍₄₀₎.

Existe un estudio publicado sobre la prevalencia de enfermedad cardiovascular en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico en el que encuentran que el riesgo de infarto de miocardio está aumentado 7 veces en este grupo de mujeres₍₄₁₎.

Resistencia Insulinica y Síndrome X

Desde hace muchos años son conocidas las asociaciones entre obesidad, diabetes, HTA y dislipemia. En 1988 Reaven propuso que la hiperinsulinemia era el hallazgo común y posiblemente el origen de las anteriores patologías que contribuyen de forma tan poderosa a la cardiopatía isquémica y acuñó el término de "Síndrome X" para englobar la hiperinsulinemia, intolerancia al glucosa, hipertensión, obesidad y dislipemia₍₄₂₎. Ferranini y cols. ampliaron el concepto de síndrome X, y propusieron el nombre de "Síndrome de Resistencia Insulínica Primaria", formado por la siguiente asociación₍₄₃₎:

HIPERTENSION ARTERIAL	RESISTENCIA INSULINICA
OBESIDAD DE PREDOMINIO CENTRAL	
INTOLERANCIA A HC. DMNID	
AUMENTO DE VLDL	
DISMINUCION DE HDL-COLESTEROL	

El valor patogénico de la hiperinsulinemia en cada uno de los grupos es diferente, comportándose en algunos casos como factor agravante y en otros como factor predisponente de la patología vascular. Los pacientes con el síndrome de resistencia insulínica primaria tendrían un perfil de alto riesgo aterogénico, lo que sugiere que este síndrome es precursor de la enfermedad cardiovascular.

1.1.C. MECANISMOS DE RESISTENCIA INSULINICA

Existen grupos de personas y determinados grupos étnicos, en los que la RI parece que está presente desde el nacimiento. Los familiares normoglucémicos y normotensos de las personas con DMNID e HTA tienen RI. Las poblaciones con mayor incidencia de DMNID son las que tienen mayor RI (Indios Pima, Mexico-americanos) indicando que los factores hereditarios son muy importantes. En la mayoría de los casos la mutación o causa genética específica de la RI es desconocida. Por otro lado, el alarmante aumento de la prevalencia de DMNID en este siglo indica que existen factores adquiridos, como los cambios en la cantidad y calidad de la dieta, la inactividad física y la obesidad, que juegan un papel importante. Un ejemplo muy significativo es el de los Indios Pima de Arizona, que a comienzos de siglo no conocían lo que era la obesidad ni la diabetes. Actualmente tienen la incidencia de DMNID más alta del mundo (55%) ₍₂₀₎. Los grupos que retornan a su estilo de vida tradicional mejoran esta tendencia a la diabetes.

Clasificación fisiopatológica de las causas de RI:

- A) Causas pre-receptor
- B) Causas por alteraciones en el receptor
- C) Causas post-receptor
- D) Causas por transportador: Actividad disminuida de los transportadores
- E) Causas post-transportador

A) CAUSAS PRE-RECEPTOR

A.1) Alteraciones en el transporte de la insulina a través del endotelio capilar:

La barrera capilar que atraviesa la insulina para pasar al interior de las células (células endoteliales, membrana basal, y líquido intersticial), varía de tejido a tejido: el hígado presenta poros en la membrana basal y el músculo y el tejido adiposo tienen una capa continua ⁽⁴⁴⁾. Las células endoteliales tienen receptores insulínicos de membrana y un sistema de transporte intracelular específico que deposita la insulina en el espacio intersticial. A pesar de que el transporte de insulina trans-endotelial (transcitosis) es un proceso activo, enlentece el efecto de la hormona, y explica el tiempo que transcurre entre los niveles plasmáticos de insulina y el aumento de la captación de glucosa ⁽⁴⁵⁾. La insulina en el espacio intersticial reflejaría mejor la utilización de la glucosa que los niveles plasmáticos. Se ha propuesto la medición de insulina en linfa como análogo de insulina intersticial. Las alteraciones en esta barrera capilar podrían ser la causa de la RI en algunos individuos ⁽⁴⁶⁾.

A.2) Alteraciones en la densidad de los capilares en el músculo esquelético:

Este mecanismo, ya sea genético o adquirido, disminuiría la distribución de insulina y de glucosa en las fibras musculares con un aumento en la distancia de la difusión ⁽⁴⁷⁾.

A.3) Disminución de la vasodilatación muscular producida por el efecto insulínico:

El aumento de la insulinemia post-prandial produce una vasodilatación de los músculos que aumenta la distribución y captación de la glucosa por los mismos. Laakso y cols. demostraron que en individuos con obesidad y DMNID esta vasodilatación muscular producida por la insulina está reducida a un 40% ⁽⁶⁾.

A.4) Mutaciones en la molécula de insulina o alteraciones en la activación de proinsulina a insulina:

Estas mutaciones serían responsables de intolerancia a la glucosa. La administración exógena de insulina se acompaña de una respuesta normal en la captación tisular de glucosa y por lo tanto no hay RI.

B) ANORMALIDADES EN EL RECEPTOR

B.1) Mutaciones en el receptor insulínico:

Se conocen más de 30 mutaciones en el gen del receptor insulínico. La intolerancia a la glucosa conferida por estas mutaciones va de mínima a severa ^(48, 49, 50). En síndromes de RI severa, como el Leprechaunismo o el síndrome de Rabson-Mendenhall, está siempre presente. La mayoría de estas mutaciones fueron descritas en pacientes con Síndrome de Resistencia

Insulínica tipo A. La mayoría de los pacientes con DMNID y con el Síndrome de Resistencia insulínica tipo A no tienen alteraciones genéticas en el receptor insulínico. Estas mutaciones pueden producir:

- 1) Disminución de la síntesis de las subunidades alfa o beta por separado.
- 2) Alteraciones en el transporte del receptor hasta la membrana celular.
- 3) Acoplamiento disminuído de la insulina con el receptor.
- 4) Degradación acelerada del receptor.
- 5) Disminución de la actividad de la tirosinkinasa.

B.2) Fenómeno de desregulación del receptor insulínico por el aumento de concentración de la insulina ("downregulation"):

Las investigaciones iniciales en células sanguíneas demostraron que el aumento de insulina producía una disminución del número de receptores en personas obesas o con DMNID, causando de este modo RI₍₅₁₎. En la actualidad se piensa que esta disminución del número y afinidad por los receptores no son suficientes para explicar totalmente la disminución de la captación de la glucosa.

B.3) Anticuerpos bloqueantes de los receptores insulínicos:

Son la causa de una diabetes muy severa y resistente a insulina a altas dosis, asociada con otro tipo de problemas autoinmunes: RI con acantosis nigricans tipo B₍₅₂₎.

C. ANORMALIDADES POST-RECEPTOR

C.1) Alteraciones en el sistema de la tirosinkinasa:

Cuando el receptor insulínico se estimula por la insulina, se activa el sistema de la tirosinkinasa acoplado al receptor, que produce la fosforilación de los residuos tirosínicos de proteínas intracelulares, actuando como un sistema de amplificación en cascada para el estímulo celular. Estos pasos intermedios en la fosforilación y captación de glucosa por los transportadores GLUT podrían ser causa de RI.

C.2) Variación en la composición de las fibras musculares:

La captación de la insulina se hace preferentemente en el músculo esquelético. El músculo esquelético humano tiene diferentes células con diferentes fibras musculares: las fibras musculares tipo I que son más oxidativas y más sensibles a la insulina y las fibras musculares tipo II, que son lo contrario. La alteración de la composición de las fibras musculares podría ser la causa de determinados tipos de RI.

D. ANORMALIDADES DE LOS TRANSPORTADORES GLUT

D.1) Mutaciones en el gen del transportador GLUT-4:

En pacientes con DMNID han sido descritas mutaciones en el gen que codifica el sistema de transportadores GLUT-4, principal transportador de glucosa en el músculo y los adipocitos ⁽⁴⁾.

D.2) Disminucion de la actividad del transportador GLUT-4:

La mayoría de los pacientes con DMNID tienen una concentración normal de transportadores GLUT-4, pero es posible que su actividad esté disminuía, sobre todo en la translocación hacia la membrana celular o desde la membrana al citosol ⁽⁴⁾.

E. ANORMALIDADES POST-TRANSPORTADOR

E.1) Disminución de la actividad de las enzimas del metabolismo intermediario de la glucosa:

Se ha descrito una falta de activación por la insulina de la piruvato-deshidrogenasa en los adipocitos y de la glucogeno-sintetasa-fosfatasa en el músculo en pacientes con RI y DMNID ^(53, 54).

E.2) Deficiencia de glucógeno sintetasa:

Una vez que la glucosa es introducida en la célula por los transportadores GLUT puede seguir dos vías metabólicas:

1) Metabolismo oxidativo o Glucolisis, cuya enzima clave es la fosfofructokinasa, que genera como productos finales ATP, CO₂ y H₂O.

2) Metabolismo no oxidativo, que conduce a la formación de glucógeno, cuya enzima clave es la glucógeno-sintetasa.

En biopsias de músculo cuádriceps de pacientes con DMNID, se ha demostrado que la actividad del enzima glucógeno sintetasa está disminuía en un 30%, aunque la cantidad del enzima es normal ⁽⁵⁵⁾. Los enzimas de la vía oxidativa son normales.

El gen que codifica la glucógeno sintetasa se encuentra en el cromosoma 19 y tiene dos alelos polimórficos: el A₁ y el A₂. El alelo A₂ transcribe una

enzima con contenido proteico normal, pero con actividad enzimática menor. Una predominancia del alelo A_2 se ha encontrado en pacientes con DMNID, en pacientes con HTA y en familiares de DMNID ^(56, 57).

E.3) Efecto de Randle: el ciclo de la glucosa-ácido graso:

En condiciones normales el músculo capta glucosa y ácidos grasos no esterificados (FFA) que son oxidados. Existe una competencia entre la glucosa y los FFA para ser oxidados por el músculo, denominada "competición de sustratos". Un aumento de los ácidos grasos circulantes disminuye el metabolismo oxidativo de la glucosa y aumenta el metabolismo no oxidativo, con el correspondiente acúmulo de glucógeno que causaría una desregulación ("down-regulation") de la glucogenosintetasa ^(58, 59). La oferta de FFA aumentada, produce entonces una disminución de la captación y disminución de la glucosa en el músculo.

Parece más importante el tipo de ácidos grasos que la cantidad para producir la disminución de la captación muscular de glucosa. Sustituyendo en la dieta los triglicéridos de cadena larga por triglicéridos de cadena media, se produce la disminución de la RI en un 36%. Estos triglicéridos van directamente al hígado por vía portal, sin utilizar los quilomicrones del tracto digestivo y son utilizados más rápidamente por los hepatocitos, por lo que la oferta de FFA al músculo es menor ⁽⁶⁰⁾.

Existen hipótesis alternativas a la Teoría de Randle, que proponen que las alteraciones del ciclo de la glucosa-ácido graso son secundarios a la RI. La disminución de la utilización de la glucosa produciría un aumento compensatorio de la lipólisis y ácidos grasos circulantes ⁽⁶¹⁾.

E.4) Composición lipídica de la membrana de las células musculares:

Cuanto más alta sea la composición de ácidos grasos poliinsaturados en la

doble capa lipídica de la membrana celular, mayor es la fluidez de la membrana, el número de receptores insulínicos y la respuesta a la insulina. Las modificaciones de la membrana celular muscular (especialmente si existe mayor concentración de ácido araquidónico), conllevan a una menor RI ₍₆₂₎.

E.5) Deficiencia de Magnesio:

La disminución del magnesio intracelular, con un aumento de la concentración de calcio intracelular, produce un aumento de la contractibilidad de las arteriolas y una disminución de la respuesta a la insulina. Se ha demostrado un déficit crónico de magnesio en persona con DMNID y en personas con HTA ₍₆₃₎.

1.1.D. PAPEL DE LOS ORGANOS DIANA EN LA RESISTENCIA INSULINICA

1) Hígado:

En la patogénesis de los distintos estados de RI, a parte de la propia RI y de la fatiga de la célula β , hay que agregar un tercer factor importante: el aumento de la producción hepática de glucosa por el hígado. Las alteraciones en el hígado son paralelas a la RI y la fatiga de las células β . Si se corrige la hiperglucemia también se normaliza la sobreproducción hepática de glucosa.

En sujetos normales la hiperglucemia y la hiperinsulinemia frenan la producción hepática de glucosa. En la DMNID existe una sobreproducción hepática de glucosa en el ayuno y una supresión incompleta de la producción hepática de glucosa por la insulina en el periodo post-prandial.

La producción hepática excesiva de glucosa se debe casi exclusivamente al aumento de la gluconeogénesis, existiendo un aumento de la oferta, captación y conversión de los precursores gluconeogénicos (alanina,

piruvato, lactato, glicerol...) por el hígado ⁽⁶⁴⁾. La enzima clave y limitante de la gluconeogénesis es la fosfo-enol-piruvato-kinasa del hepatocito, que está modulada por la insulina y el glucagón. No se conocen causas de alteración en esta enzima.

2) Músculo:

La RI del organismo es sobre todo **Resistencia Muscular a la Insulina**, ya que el 80% de la captación de la glucosa mediada por insulina se hace a nivel muscular. Desde este punto de vista, deberíamos hablar de "Resistencia muscular a la insulina".

En la DMNID está alterado el destino intracelular de la glucosa en el músculo. Sobre todo está alterado el metabolismo no oxidativo de la glucosa, con una disminución clara de la síntesis de glucógeno, y con disminución de la actividad de la glucógenosintetasa ^(55, 56, 57).

3) Tejido adiposo: Durante años se culpó a la obesidad de ser la causa de la DMNID. Los adipocitos de los obesos están aumentados de tamaño y tienen el número y actividad de los receptores insulínicos disminuídos. Hoy se sabe que la RI de los obesos existe en todo el organismo y que no se puede explicar sólo por esa causa.

En la RI existe un aumento de la lipólisis, con un aumento de la liberación de ácidos grasos no esterificados, sobre todo en periodos interprandiales, con niveles bajos de insulina. En personas sin RI, estos niveles son suficientes para inhibir la lipólisis. En los estados de RI la lipólisis continúa, aumentando los niveles de ácidos grasos circulantes, que ocasionan un aumento de la síntesis de VLDL a nivel hepático y una disminución de la captación de glucosa a nivel muscular (efecto de Randle) ⁽⁶⁵⁾.

1.2. METODOS DE CUANTIFICACION DE LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA.

Desde principios de siglo se ha perseguido la forma de cuantificar la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. Himsworth introdujo en 1936 la primera aproximación al concepto de sensibilidad a la insulina utilizando curvas de tolerancia a la glucosa ⁽⁵⁶⁾. Desde entonces y hasta nuestros días se ha intentado por diversos métodos definir la sensibilidad a la insulina. Los métodos más utilizados actualmente, validados por toda la comunidad científica internacional y que aportan los mejores resultados son el Clamp Euglucémico Hiperinsulinémico (CEH) y la aplicación del Modelo Mínimo de la cinética de la glucosa de Bergman al Test de Tolerancia Intravenosa a la Glucosa con Frecuentes Muestras (FSIVGTT).

Métodos de cuantificación de la sensibilidad a la insulina:

1) Insulinemia de ayunas:

Es un método que sólo se puede utilizar para comparar los distintos niveles de insulina entre diferentes grupos.

2) Test de tolerancia oral a la glucosa y test de infusión intravenosa:

Con el test de tolerancia oral a la glucosa y el test clásico de tolerancia intravenosa a la glucosa de 6 muestras se pueden determinar los niveles de insulinemia basales aislados o integrados en el área bajo la curva y obtener

aproximaciones groseras de la sensibilidad a la insulina.

3) Test de supresión de insulina endógena:

Los test de supresión de insulina consisten en inhibir de forma farmacológica la producción de insulina endógena durante una prueba con infusión exógena de glucosa e insulina. La inhibición farmacológica se realiza con infusión epinefrina/proanolol (E/P) o con somatostatina, aunque esta última es menos utilizada ⁽⁸¹⁾. Durante la infusión de glucosa la glucemia alcanza un nueva "etapa estable" ("steady-state") desde los 90 a los 150 minutos. En esta fase se obtiene dos parámetros que reflejan la sensibilidad a la insulina:

- SSPG: es la media de la concentración de glucosa de la etapa estable
- SSPI: es la media de la tasa de infusión de insulina requerida para alcanzar esa nueva etapa-estable de glucemia.

4) Estudios "in vitro" de acoplamiento y efecto de la insulina en células cultivadas o en tejidos:

Se utilizan para analizar la unión de la insulina a los receptores insulínicos. Se han utilizado sobre todo en eritocitos, adipocitos, monocitos y en cultivos de linfocitos-T estimulados por mitógenos ^(68, 69, 70, 71).

5) TECNICAS DE CLAMP DE GLUCOSA:

La técnica del clamp de la glucosa es una aplicación del mecanismo de contrarregulación entre glucosa e insulina. Esta técnica, diseñada por De Fronzo y cols. en 1979, ha sido la más utilizada para cuantificar la sensibilidad

a la insulina ⁽⁷²⁾ y junto con la aplicación del Modelo Mínimo de Begman al FSIVGTT ⁽⁷³⁾, constituyen las pruebas de mayor fiabilidad para conocer la sensibilidad a la insulina en los tejidos.

Existen dos tipos de Técnicas de Clamp:

1) El clamp euglucémico hiperinsulinémico:

Es la técnica más empleada. Se desarrolla en etapas sucesivas, y se basa en la infusión en cada una de las etapas de un ritmo variable de glucosa para mantener un nivel euglucémico prefijado, durante la infusión de cantidades crecientes de insulina ⁽⁷²⁾.

2) El clamp hiperglucémico:

Los niveles de glucemia se van elevando por encima del valor basal de forma progresiva, en diferentes etapas. La constante elevación de la glucemia produce una elevación de la insulinemia. Se calcula la cantidad de glucosa infundida para alcanzar los distintos estadios ⁽⁷²⁾.

Con las técnicas del clamp se obtienen los siguientes parámetros que son indicativos de la Sensibilidad/ Resistencia insulinica en los tejidos periféricos:

- **Valor M:** Es la media de la infusión de glucosa durante el clamp.
- **"Steady-state" ("estado metabólico constante", S-S) de glucosa, insulina y péptido C:** Son las concentraciones estables de glucosa, insulina y péptido C en un tiempo determinado.
- **K_m y V_{max} :** son parámetros de la cinética de la insulina y reflejan la acción de la insulina en los tejidos.

- **"Pendiente de descenso de insulina" ("initial slope")**: es un índice de sensibilidad insulínica y es la relación entre insulina y el cociente de disposición de la glucosa.
- **MCR**: Es la tasa de aclaramiento metabólico de insulina. Es uno de los índices de sensibilidad a la insulina. Se calcula de la siguiente forma:

$$\text{MCR} = \frac{\text{Tasa de infusión de insulina}}{\text{S-S insul.} - (\text{Ins. basal} \times \text{S-S Péptido C})}$$

$$\text{péptido C basal}$$

- **Índice de sensibilidad a la insulina (S_{IP})**: Es el índice más preciso de la sensibilidad a la insulina y se obtiene cuando se realizan dos clamp son distintas tasas de infusión de insulina:

$$S_{IP} = \frac{Rd_2 - Rd_1}{(I_2 - I_1) \times G}$$

6) APLICACION DEL MODELO MINIMO DE BERGMAN AL TEST DE TOLERANCIA INTRAVENOSA A LA GLUCOSA CON FRECUENTES MUESTRAS (FSIVGTT):

En 1979 Richard N. Bergman y cols. propusieron un modelo matemático para medir la sensibilidad a la insulina ⁽⁷³⁾. Este modelo denominado **Modelo Mínimo de la cinética de la glucosa de Bergman (MM)** se basa en una representación matemática del comportamiento de la glucosa en un tiempo durante un **Test de Tolerancia Intravenosa a la Glucosa con Frecuentes Muestras (FSIVGTT)** y proporciona un índice de sensibilidad periférica que ha sido equiparado con el índice de sensibilidad insulínica proporcionado por el método del Clamp Euglucémico Hiperinsulinémico. Esta técnica ha sido aplicada durante los últimos años en múltiples patologías, con algunas modificaciones del modelo experimental (Obesidad, DMNID, DMID, Síndrome de Cushing, Hipertiroidismo...)

6.1) Fundamentos fisiológicos del FSIVGTT y su aplicación en el Modelo Mínimo:

La homeostasis de la glucosa depende de varios factores: insulina, concentración de glucosa en el líquido extracelular, producción hepática de glucosa (PHG) y captación de glucosa por los tejidos periféricos dependientes y no dependientes de insulina. Estos factores se modifican en el periodo postprandial, en determinadas circunstancias fisiológicas como el embarazo, el ejercicio físico y en determinadas patologías como la diabetes mellitus y la pubertad. El Modelo Mínimo de Bergman es un modelo matemático que intenta ser lo más simplificado posible (Mínimo), teniendo en cuenta estos factores que juegan un papel determinante en el metabolismo de la

glucosa, y que mantiene el suficiente grado de complejidad que permite obtener índices lo suficientemente sensibles y reproducibles ⁽⁷⁴⁾.

Una de las propiedades importantes de este modelo es que es un modelo compartimental. Habitualmente los estudios con modelos compartimentales se realizan en situaciones de equilibrio y utilizan sustancias que se marcan con un radionúclido. Una manera de obviar la utilización de sustancias marcadas es inducir cambios en el sistema, o sea estudiar el modelo en situación de no-equilibrio. El MM pretende sintetizar en dos ecuaciones de primer grado el comportamiento de la glucosa en una situación de no equilibrio, como es la inyección de glucosa intravenosa.

Otro gran problema que se plantea en las técnicas de determinación de la sensibilidad a la insulina es la interrelación entre la glucosa y la insulina, pues los cambios que se producen en una de ellas implican cambios en la otra. El Clamp Euglucémico Hiperinsulinémico soluciona este problema mediante la infusión constante de una cantidad de insulina en cada escalón. El MM soluciona el problema utilizando un Análisis de Partición, que consiste en la división de un sistema en varios subsistemas. En el caso del MM se divide el sistema en dos subsistemas: el subsistema de regulación de la glucosa, que depende de la secreción de insulina y el subsistema de secreción de insulina que depende del nivel glucémico. La secreción de insulina constituye la entrada al modelo ⁽⁷⁴⁾.

El modelo presupone que la glucosa se distribuye en un sólo compartimento, el compartimento extracelular. La concentración de glucosa en este compartimento dependerá del consumo de glucosa por los tejidos periféricos, incluyendo al hígado y de la Producción Hepática de Glucosa (PGH). La glucosa promoverá por sí misma su consumo por los tejidos periféricos, de forma dependiente o no dependiente de la insulina, y en el hígado inhibirá la PHG. La insulina de forma sinérgica con la glucosa aumenta

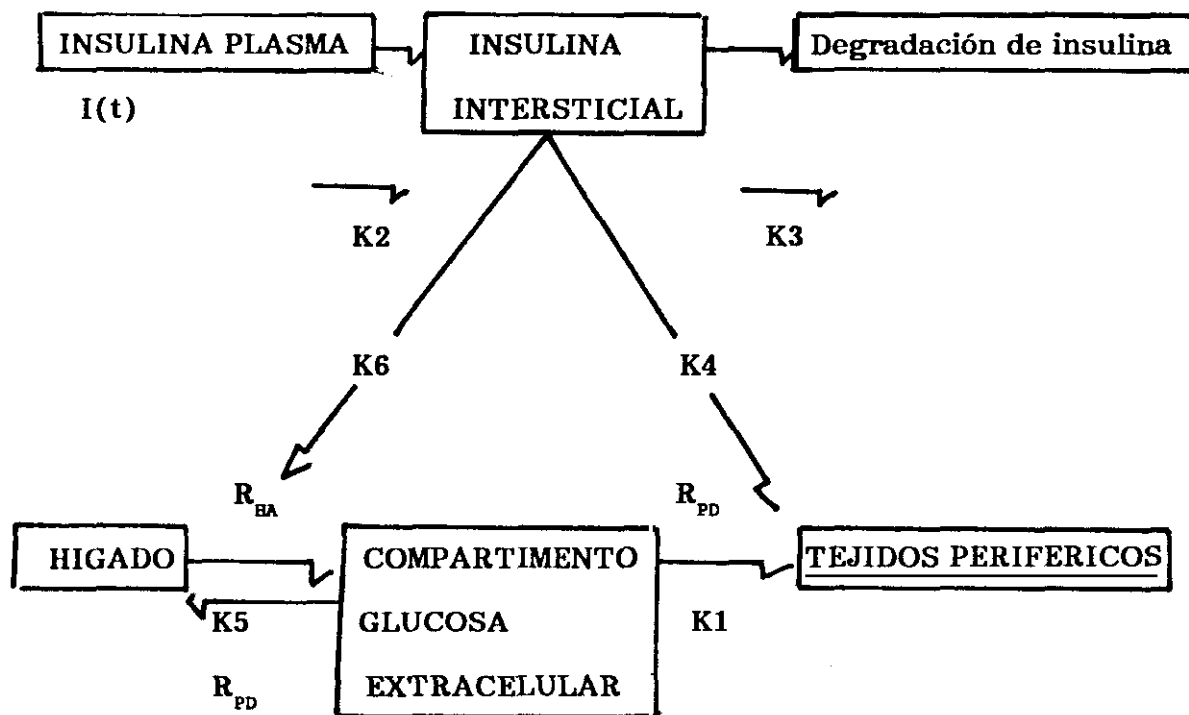
el consumo de glucosa por los tejidos periféricos dependientes de la hormona y en el hígado. La insulina además inhibe la PHG.

Otro gran supuesto de este método es que la insulina no ejerce sus acciones desde el plasma, sino desde un "comportamiento remoto", que recientemente ha sido identificado como el espacio intersticial. El modelo presupone que la insulina se distribuye en un sólo compartimento, con una entrada desde el plasma y una posterior degradación.

En resumen, el MM es una representación matemática de la homeostasis de la glucosa que tiene en cuenta las relaciones entre la glucosa y la insulina durante una situación determinada, que es la infusión intravenosa de glucosa. El modelo asume que la glucosa se distribuye en un solo compartimento y que la insulina ejerce sus acciones desde el compartimento intersticial. La insulina plasmática constituye la entrada en el FSIVGTT, rompiendo matemáticamente (no experimentalmente) la interrelación glucosa e insulina.

En la figura nº 1 se muestra la representación esquemática del FSIVGTT.

Fig. nº 1: Esquema de la regulación de la glucemia.



$K1$ = constante de flujo de la glucosa a los tejidos periféricos

$K2$ = constante de flujo de la entrada de insulina desde el plasma $I(t)$ hasta el intersticio

$K3$ = constante de degradación de la insulina

$K4$ = efecto de la insulina promoviendo la entrada de glucosa en los tejidos

$K5$ = efecto neto que la glucosa ejerce en el hígado para frenar la PHG

$K6$ = efecto neto de la insulina para frenar la PHG

R_{PD} = ritmo de desaparición de glucosa

R_{PD} = ritmo de desaparición hepática de glucosa

R_{HA} = producción hepática de glucosa

6.2 Modificaciones del FSIVGTT:

Desde que Bergman describió por primera vez el desarrollo del FSIVGTT el protocolo ha modificado experimentalmente, pero el desarrollo matemático permanece prácticamente sin modificar.

1) Administración de tolbutamida: En 1986 Beard y cols. propusieron modificar el FSIVGTT con la administración de tolbutamida intravenosa a los 20 minutos de la infusión de glucosa ⁽⁷⁵⁾. Con la tolbutamida se logra un segundo pico de secreción de insulina, permitiendo diferenciar de forma más precisa la sensibilidad a la insulina y la sensibilidad a la glucosa, sobre todo en pacientes con una secreción de insulina pobre, como los pacientes con DMNID. Los índices obtenidos con este modelo se correlacionan mejor con los del CEH que los obtenidos con el método inicial descrito por Bergman .

2) Administración de insulina: Well y cols. propusieron en 1990 la administración de insulina exógena en el minuto 20 de la curva de glucemia para conseguir un segundo pico de insulinemia ⁽⁷⁶⁾. Posteriormente Finegood y cols. modificaron la dosis de insulina infundida, aumentando a 8 mUI/kg/m durante 5 minutos ⁽⁷⁷⁾. Estos últimos autores son los que obtuvieron los mejores índices de Si y Sg, con muy buena correlación en estudios comparativos con los índices obtenidos con el CEH y con el modelo modificado con tolbutamida. Este último protocolo es el que se ha utilizado en este estudio.

3) Acortamiento del muestreo: Los métodos hasta ahora descritos emplean 27-30 extracciones sanguíneas, y el tiempo empleado es de 180 minutos. Todos los intentos por acortar el número de extracciones no han sido exitosos, aunque algunos de ellos parece que sí se podrían aplicar a estudios epidemiológicos .

6.3) Desarrollo matemático del Modelo Mínimo de BERGMAN:

En resumen, el MM está constituido por dos ecuaciones diferenciales y tres incongnitas: $G(t)$, $I(t)$ y $X(t)$. se precisa pues una tercera ecuación que relacione la secreción de insulina y la glucemia para cerrar el sistema. Como he descrito anteriormente, el modelo se trata de un sistema abierto, utilizando sólo dos ecuaciones, y empleando la secreción de insulina como entrada del sistema. Para la estimación de la función $S(P)$ se emplea el algoritmo de minimización no lineal de Levenberg-Marquard .

6.4) Indices del MMAg

1) Indice de sensibilidad tisular a la insulina: Indice Si

Representa el incremento en la desaparición neta de glucosa de su espacio de distrubución ocasionado por un incremento unitario de insulina. La deducción del índice del modelo es la siguiente:

$$Si = P_3/P_2 \quad \text{y sus unidades son } 10^{-4} \text{ min}^{-1} \cdot (\mu\text{U/ml})^{-1} .$$

2) Indice de metabolización de la glucosa independiente de la insulina:

Indice Sg

El MM proporciona un índice que mide el efecto de la propia glucosa para aumentar su consumo e inhibir la PHG. Este índice Sg corresponde al parámetro P_1 , y la validez del mismo está demostrada experimentalmente ⁽⁷⁸⁾. Representa el incremento en la desaparición fraccional neta de glucosa ocasionado por un incremento de la glucemia. Se calcula en min^{-1}

3) La variable $X(t)$:

Es el grado en que una cantidad dada de insulina intersticial incrementa la desaparición fraccional de glucosa del compartimento plasmático. Representa la acción de la insulina desde un comportamiento distinto al plasmático (llamado al principio "comportamiento remoto", y equiparable a la linfa) ^(79, 80).

4) **Constante de desaparición de glucosa en los tejidos: K_g :** Es un índice similar al Índice de tolerancia a la glucosa (K_g) descrito por Bergman inicialmente. Ambos parámetros representan tolerancia a la glucosa. Se definen como la pendiente del descenso de la glucosa plasmática después de su transformación logarítmica natural. En nuestro estudio se calcula entre los minutos 8 y 18. Las cifras se expresan por minuto y por 10^2 .

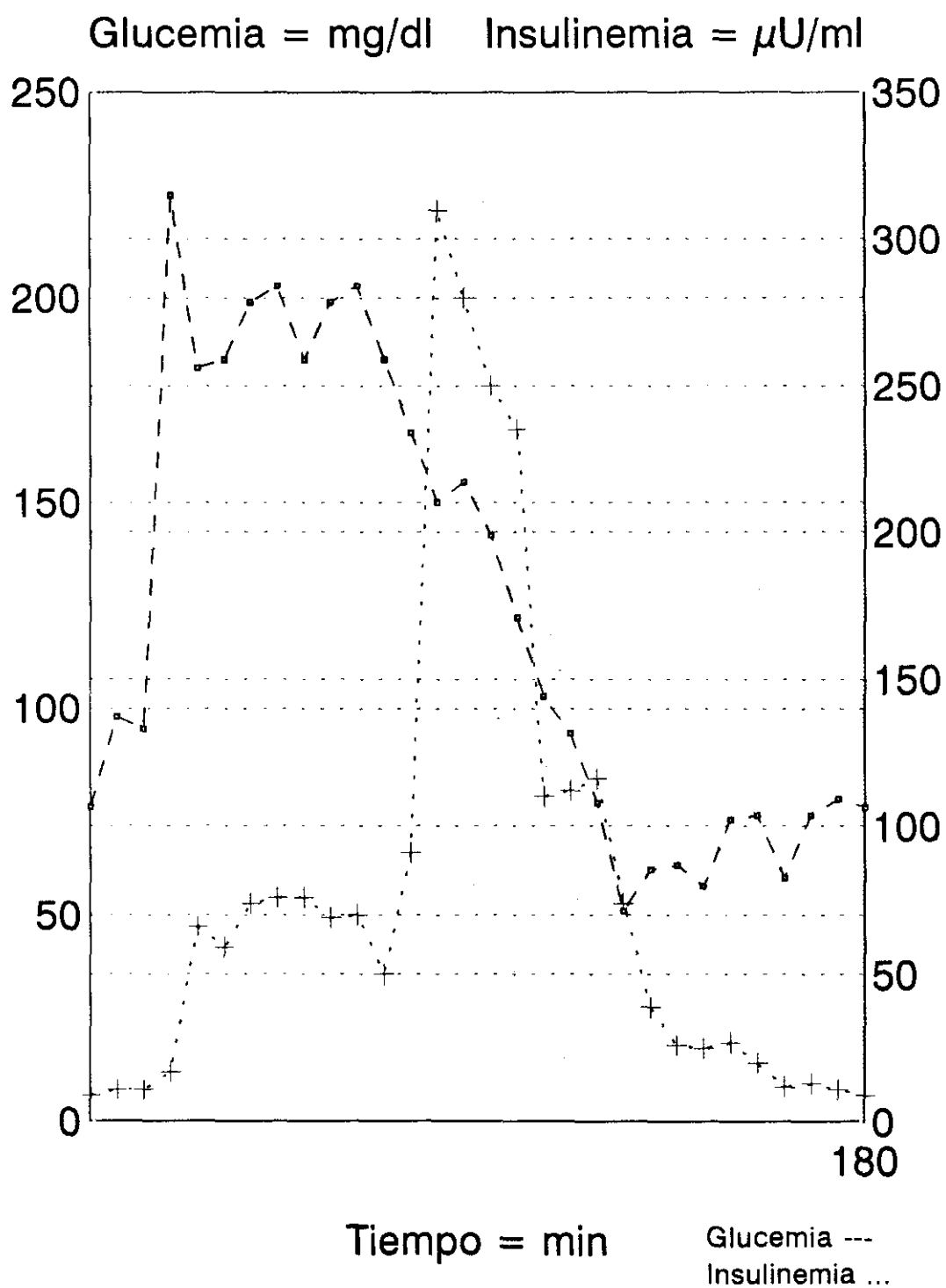
5) **Primera fase de secreción de insulina: I_1 o I_{1+3} :** Representa la cantidad de insulina segregada por el páncreas durante el primer pico de secreción, en proporción a los cambios de glucosa. Sus unidades son $\mu\text{UI}/\text{mg}/\text{min}^{-1} \cdot 10^{-2}$

6) **Segunda fase de secreción de insulina: I_2** Representa la cantidad de insulina durante la segunda fase de secreción de insulina. Sus unidades son $\mu\text{UI}/\text{mg}/\text{min}^2 \cdot 10^{-2}$.

En la figura nº 2 se muestran ,como ejemplo, las curvas de glucemia e insulina de una de las pacientes. En la figura nº 3 se muestran los datos de los parámetros del FSIVGTT de la misma paciente.

Figura n° 2

CURVAS DE GLUCEMIA E INSULINEMIA DEL FSIVGTT



Ejemplo de una de las pacientes

Fig nº 3: Parámetros del FSIVGTT de la paciente anterior:

	Valor estimado	FSD (%)
Sg.....	0.02694	4.2 %
Si.....	2.48.....	14 %
G ₀	89.6 mg/dl	
I ₀	10.3 μ U/ml	
\S_1 (I ₃ + I ₅).....	0.76 (μ U/mg/min) ⁻¹ · 10 ⁻²	
\S_2 (Area I ₂).....	27.27 (μ U/mg/min) ⁻¹ · 10 ⁻²	
Kg.....	0.5 min · 10 ⁻²	

6.5) Comparación entre el FSIVGTT y el Clamp Euglucémico Hiperinsulinémico:

El MM permite obtener índices que se asocian estrechamente con los índices obtenidos por el CEH (correlación $r=0.89$) ⁽⁸¹⁾. El MM permite diferenciar entre el efecto de la insulina (Si) y el efecto directo de la glucosa (Sg) sobre su captación tisular (Sg) ⁽⁷³⁾. La importancia de este parámetro es mayor cuanto más grado de Resistencia Insulinica. Otra de las ventajas del índice Si del MM es la independencia teórica del ambiente de glucosa e insulina en que se realiza la prueba ⁽⁷⁴⁾. En comparación con el CEH es una técnica menos costosa y con menor riesgo para el enfermo.

La mayor desventaja del MM es la dificultad de obtener buenas convergencias y parámetros en determinadas ocasiones. Los factores que van a determinar la bondad del ajuste son dos: por un lado una cantidad mínima de insulina secretada durante el FSIVGTT y la precisión con que son medidos los niveles de glucosa e insulina. Por otro lado el MM no permite la cuantificación de la producción hepática de glucosa, sino que se expresa como producción neta de glucosa. En el CEH sí se puede medir utilizando técnicas de dilución isotópica ⁽⁸²⁾. Se han propuesto técnicas modificadas del MM para cuantificar la PHG utilizando una infusión de glucosa marcada con tritio o deuterio ⁽⁸³⁾.

1.3 HORMONAS TIROIDEAS Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA

1.3.1. EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN LOS PROCESOS METABOLICOS.

1) Efectos de las hormonas tiroideas en la calorigénesis:

Las hormonas tiroideas inducen un aumento de la calorigénesis y del consumo de oxígeno en los tejidos periféricos, excepto en el cerebro, bazo y testículos. Este aumento se cree que puede ser debido al efecto directo de las hormonas tiroideas en el metabolismo mitocondrial, induciendo la termogénesis a través de la energía producida por el aumento del transporte de Na^+ y K^+ a través de la membrana celular por el enzima Na^+/K^+ -ATPasa, o bien por una estimulación de los llamados "ciclos fútiles" de los hidratos de carbono o de los lípidos ^(84, 85, 86).

2) Efectos de las hormonas tiroideas en el metabolismo de las proteínas:

Las hormonas tiroideas aumentan la síntesis de proteínas y de enzimas en el organismo, dependiendo del estado metabólico. La síntesis y secreción de GH precisa concentraciones adecuadas de hormonas tiroideas. En ratas tiroidectomizadas, dosis bajas de hormonas tiroideas aumentan la síntesis proteica y disminuyen la excreción de Nitrógeno, mientras que dosis altas inhiben la síntesis proteica y disminuyen la concentración de aminoácidos en el plasma, hígado y músculo.

En la tirotoxicosis está aumentada la excreción de Nitrogeno, por el efecto

catabólico de las hormonas tiroideas, aunque también influye el balance calórico negativo. En sujetos con hipotiroidismo la síntesis y metabolización de las proteínas esta disminuída, como demuestran los estudios realizados con aminoácidos marcados ⁽⁸⁷⁾.

3) Efectos de las hormonas tiroideas en el metabolismo de los lípidos:

Las hormonas tiroideas influyen en todos los aspectos del metabolismo lipídico: síntesis, movilización y degradación. La acción más importante es la inducción del catabolismo lipídico, lo que produce una disminución de los depósitos y de la concentración de los lípidos en el plasma. El aumento de la lipólisis se produce a través de un efecto directo en el sistema adenilciclasa-AMPC y por un aumento de la sensibilidad de los tejidos a otras sustancias con acción lipolítica: catecolaminas, glucocorticoides, GH y glucagón. La oxidación de los ácidos grasos libres también está aumentada.

Las hormonas tiroideas aumentan la síntesis de triglicéridos hepáticos por un aumento de la disponibilidad de los ácidos grasos libres y de glicerol y por un aumento de la actividad de la enzima lipoproteínlipasa.

El colesterol plasmático disminuye por la acción de las hormonas tiroideas, por una disminución de la conversión de beta-hidroxi-beta-metilglutaril-coenzima A a mevalonato y por un aumento de la excreción de colesterol en las sales biliares ^(88, 89).

4) Efectos de las hormonas tiroideas en el metabolismo de los hidratos de carbono:

Las acciones de las hormonas tiroideas en el metabolismo de los hidratos de carbono son producidas por un efecto directo ó a través de la influencia de

otras sustancias. Son las siguientes:

- 1) Regulan la acción glucogenolítica y gluconeogénica de la epinefrina
- 2) Potencian la acción de la insulina en la síntesis de glucógeno y en la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos.
- 3) Aumentan la absorción de glucosa y galactosa en el intestino delgado.
- 4) Aumentan la captación de glucosa en el tejido adiposo y en el hígado.
- 5) Dosis altas de hormonas tiroideas producen un aumento de la glucogenolisis hepática, con deplección del contenido de glucógeno y un aumento de la gluconeogénesis hepática por un aumento de la disponibilidad de precursores (alanina, piruvato, glicerol, lactato) y por un aumento de la actividad de algunas enzimas implicadas en este proceso: piruvato-decarboxilasa, fosfoenolpiruvato-carbokinasa y glucosa 6-fosfatasa (90, 91, 92).

1.3.2. HIPERTIROIDISMO Y METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO.

Desde hace más de cien años se conoce que el metabolismo de los carbohidratos está alterado en los pacientes con hipertiroidismo. Aunque las causas precisas no están del todo claras se han propuesto diversos mecanismos posibles:

- 1) Aumento de la absorción de la glucosa en el tracto gastrointestinal ⁽¹⁾
- 2) Disminución de la captación hepática de glucosa ⁽⁹²⁾.
- 3) Incremento de la gluconeogénesis hepática ⁽⁹²⁾.
- 4) Disminución de la captación de la glucosa por los tejidos periféricos.

Los estudios iniciales con test de sobrecarga oral de glucosa, demostraron en varias ocasiones que en pacientes hipertiroideos existe intolerancia a la glucosa y aumento de la insulinemia y péptido C basales y tras la administración de la sobrecarga de glucosa, que se normalizan tras alcanzar el estado eutiroideo. Otros estudios posteriores encuentran que las concentraciones plasmáticas de insulina en estos sujetos es normal.

Estudios posteriores con técnicas más sofisticadas, que utilizan isótopos radiactivos marcados y cateterización de venas suprahepáticas, han demostrado que existe un aumento de la Producción Hepática de Glucosa (PHG), un aumento de la gluconeogénesis hepática y una disminución de la inhibición de la PHG por la insulina ^(93, 94, 95).

A partir del diseño experimental de las técnicas del clamp en 1979, y tras aplicarse a otras patologías, se desarrollaron múltiples trabajos usando esta técnica para estudiar la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos en sujetos con hipertiroidismo. Como veremos más adelante, la mayoría de los trabajos publicados coinciden en que existe resistencia a la insulina variable en los sujetos hipertiroideos, que se normaliza cuando alcanzan el estado eutiroideo. Otros trabajos encuentran que la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos no cambia o incluso disminuye en estos sujetos ^(71, 96, 97, 98).

Algunos de los autores de los trabajos anteriores han estudiado también la unión de la insulina a su receptor "in vitro", en eritrocitos, monocitos y cultivos de linfocitos-T estimulados con mitógenos. Los resultados encontrados son muy variables ^(71, 93).

Con la aplicación del Modelo Mínimo al FSIVGTT y su excelente correlación de resultados con el CEH, se han iniciado estudios en múltiples patologías. F.P. Pestell y Alford publicaron un estudio con 7 pacientes hipertiroideos que demuestra la existencia de una disminución de la sensibilidad a la

insulina en el hipertiroidismo que se normaliza con la normofunción tiroidea.

(99) *

La incidencia de diabetes clínica está aumentada en el hipertiroidismo, y el control metabólico de estos pacientes empeora de forma notable, con aumento de las necesidades de insulina requeridas (100) *

1.3.3 HIPOTIROIDISMO Y ALTERACIONES METABOLICAS:

Desde hace décadas es conocida la asociación del hipotiroidismo primario de origen autoinmune con otras enfermedades de origen autoinmune, como diabetes mellitus tipo I, enfermedad de Addison, vitiligo, anemia perniciosa, ooforitis autoinmune y otras, que conforman los síndromes pluriglandulares autoinmunes. En pacientes con DMID, la incidencia de anticuerpos antitiroideos y la disfunción tiroidea postparto está más elevada que en el resto de la población. Se cree que la sobreexpresión de antígenos celulares HMC de clase I en la superficie de las distintas células endocrinas, produciría la asociación de estas enfermedades.

En el hipotiroidismo existe una disminución de la síntesis y degradación de las proteínas. Está sobre todo documentada la disminución de la síntesis de GH y de IGF-1 ("insulin-like-growth-factor") (101, 102). La síntesis de lípidos y su degradación está también disminuida, produciéndose un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos, con una disminución de los niveles de HDL-colesterol (103). Los niveles de FFA están disminuidos, así como su movilización en respuesta al ayuno, catecolaminas y GH.

Con respecto a la influencia del hipotiroidismo en el metabolismo de los hidratos de carbono hay evidencias de que existe un aumento de absorción de glucosa por el intestino, ya que los movimientos peristálticos y el tránsito intestinal están disminuídos. En las curvas de SOG de los pacientes hipotiroideos se observa un aumento tardío de la respuesta insulínica. En los test de sobrcarga iv. de glucosa existe una disminución de la desaparición de la glucosa, lo que podría estar reflejando resistencia periférica a la captación de glucosa por los tejidos.

En los pacientes diabéticos que requieren insulina, las necesidades de insulina disminuyen cuando desarrollan un hipotiriodismo. Estudios recientes describen que algunos pacientes con insulinoresistencia que se hacen hipotiroideos, mejora dicha insulinoresistencia al comenzar el tratamiento hormonal sustitutivo; lo que apuntaría a que el hipotiroidismo generaría la resistencia a la insulina previa.

1.4. ENFERMEDADES TIROIDEAS AUTOINMUNES

Las enfermedades tiroideas autoinmunes comprenden un espectro de enfermedades tiroideas en las que los fenómenos de autoinmunidad juegan un papel primordial en su patogenia. Dentro de este grupo se incluyen la enfermedad de Graves-Basedow, un prototipo de enfermedad con alteraciones en la inmunidad humoral; la enfermedad de Hashimoto, prototipo de patología de la respuesta inmunitaria celular; y la atrofia tiroidea primaria. En algunas ocasiones existen claros solapamientos entre las alteraciones inmunitarias humorales y celulares, por lo que en muchas ocasiones es difícil encuadrar a un paciente en alguna de las patologías clásicas. Un claro ejemplo sería la Hashitoxicosis, un cuadro clínico de hipertiroidismo producido por anticuerpos estimulantes del receptor de TSH en el seno de un proceso de infiltración linfocitaria en el tiroides.

1.4.A. ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

Es una enfermedad que cursa con un cuadro clínico de tirotoxicosis, bocio difuso y exoftalmos. En su patogenia está implicada la producción de autoanticuerpos que se unen a los receptores de TSH situados en las membranas de las células foliculares del tiroides. Se trata de inmunoglobulinas G (IgG), que al unirse al receptor de TSH producen un aumento de la actividad del sistema adenilciclase-AMPC, originando un aumento de la producción de hormonas tiroideas y un aumento del crecimiento del tiroides ⁽¹⁰⁴⁾.

Hace años el procedimiento habitual para determinar los anticuerpos anti-receptor en la enfermedad de Graves era inyectar suero del paciente a un

ratón cuyo tiroides había sido previamente marcado con Iodo radiactivo, y buscar el aumento de secreción hormonal en sangre periférica. Esta IgG fue denominada LAST (long-activity-thyroid stimulator) y se encontraba en el 50% de los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow ⁽¹⁰⁴⁾.

Actualmente existen dos tipos de ensayos empleados para la determinación de los anticuerpos anti-receptor de TSH. El primero de ellos es un ensayo de radioreceptores que mide la inmunoglobulina (IgG) capaces de inhibir la unión de TSH bovino marcado con I^{125} a receptores específicos de TSH de tejido tiroideo humano. Se denominan TBII (TSH binding inhibiting immunoglobuline), y miden tanto anticuerpos bloqueantes como estimulantes de la producción de hormonas tiroideas. Se detectan en el 90% de los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow ⁽¹⁰⁵⁾.

En el segundo de los métodos se determina la habilidad de las IgG para estimular la actividad de la adenilciclase en tejido tiroideo humano o en líneas celulares. Se denominan TSI (TSH stimulate immunoglobuline) ⁽¹⁰⁶⁾ y están presentes en el 80% de los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow. Se detectan también en algunos pacientes con enfermedad de Hashimoto y en familiares de primer grado de pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.

En la enfermedad de Graves-Basedow existen también alteraciones en la inmunidad celular. Al igual que en la enfermedad de Hashimoto existe infiltración de linfocitos T en el tiroides, aunque en menor cuantía.

1.4.B. ENFERMEDAD DE HASHIMOTO

Se trata de una entidad clínica descrita en 1912, que ha recibido diversos nombres: tiroiditis linfocitaria crónica, hipotiroidismo primario autoinmune. . Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por una infiltración

linfocitaria difusa del tiroides, con grados de fibrosis variable y por la presencia de anticuerpos antimicrosomales en sangre periférica.

El principal factor patogénico es la alteración de la inmunidad celular. En el tiroides existe infiltración difusa o focal de linfocitos T (principalmente citotóxicos-supresores), que probablemente segreguen diversa citokinas involucradas en daño celular (interleukina-2, TNF-alfa..) ^(107, 108). En sangre periférica existen anticuerpos antitiroideos antitiroglobulina y antimicrosomales. La presencia de estos anticuerpos probablemente sea secundaria a la expresión de antígenos producidos por las alteraciones de la inmunidad celular.

Los anticuerpos más específicos son los anticuerpos antimicrosomales anti-tioperoxidasas (anti-TPO) y se determinan por radioinmunoensayo.

Estos pacientes pueden desarrollar anticuerpos estimulantes del receptor de TSH y presentar un cuadro clínico de hipertiroidismo (Hashitoxicosis)

1.4.C. ATROFIA TIROIDEA AUTOINMUNE

Clasicamente se consideraba como una forma de la Enfermedad de Hashimoto. También denominada atrofia tiroidea primaria, mixedema primario o hipotiroidismo primario idiopático. Se caracteriza histologicamente por la atrofia de folículos tiroideos, infiltración linfocitaria y fibrosis. Se diferencia de la enfermedad de Hashimoto por la ausencia de bocio. Al igual que en la enfermedad de Hashimoto existen alteraciones en la inmunidad celular y la presencia de anticuerpos antimicrosomales.

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

2.1. HIPOTESIS DE TRABAJO:

Demostrar que la acción de la insulina puede estar modificada o afectada por el exceso o el defecto de las hormonas tiroideas.

2. OBJETIVOS:

1) Averiguar si existen alteraciones en la sensibilidad a la insulina y en la sensibilidad a la glucosa en pacientes con hipertiroidismo e hipotiroidismo primario de origen autoinmune y si dichas alteraciones se corrigen a corto plazo.

3) Investigar si las alteraciones en los parámetros del metabolismo de la glucosa y de la insulina dependen de la acción de las hormonas tiroideas circulantes o de los anticuerpos antimicrosomales y antirreceptor de TSH.

3. PACIENTES Y METODOS:

3.1. SUJETOS:

1) Grupo I : Pacientes con hipertiroidismo primario de origen autoinmune (Enfermedad de Graves-Basedow):

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y de exclusión en el estudio:

A. Criterios de inclusión:

1. Criterios clínicos.
2. TSH inferior a $0.2 \mu\text{cUI/ml}$.
3. T4 libre superior a 1.73 ng/100ml o T3 total superior a 190 ng/100 ml , o ambas.
4. Presencia de anticuerpos antirreceptor de TSH (se consideraron positivos a las cifras superiores a 10 U/l).

Se incluyeron en este grupo 8 pacientes, 7 mujeres y un varón de edades comprendidas entre los 32 y 65 años (46 ± 13.2), y con Índice de Masa Corporal (IMC) entre 20 y 28 kg/m^2 (25.4 ± 3.2). Todos los pacientes incluidos en el grupo reunieron los 4 criterios diagnósticos. Presentaban un tiroides aumentado de tamaño, de grado variable, de forma difusa, de consistencia blanda y sin nódulos palpables. Los estudios gammagráficos que aportaban presentaban captación aumentada y uniforme del tiroides.

En 3 de los 8 pacientes el hipertiroidismo era una recidiva de Enfermedad de Graves, entre 6 meses y un año después de seguir el tratamiento con antitiroideos de forma correcta. Los otros 6 pacientes presentaban un primer

brote de la enfermedad.

Ninguno de los pacientes había comenzado el tratamiento con antitiroideos.

B. Criterios de exclusión:

1. Antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus
2. Antecedentes personales de Hipertensión Arterial ó de Diabetes Mellitus.
3. Tratamientos farmacológicos que alteren la determinación de hormonas tiroideas o que alteren la secreción pancreática de insulina.
4. Insuficiencia hepática o renal.

2) Grupo II : Pacientes con hipotiroidismo primario de origen autoinmune (Enfermedad de Hashimoto):

Se incluyeron en este grupo 8 pacientes con diagnóstico reciente de hipotiroidismo primario de origen autoinmune. Dos de los pacientes no pudieron completar el estudio, por lo que finalmente siguieron en el estudio 6 pacientes, 5 mujeres y un varón, de edades comprendidas entre 34 y 65 años (46 ± 11.2), con índices de masa corporal (IMC) entre 22 y 30 kg/m² (26.2 ± 4.9). Para el diagnóstico se exigió que cumplieran los siguientes criterios:

- 1) Criterios clínicos.
- 2) TSH mayor de 10 μ UI/ml en dos ocasiones consecutivas.
- 3) T4 libre menor de 0.61 ng/100 ml.
- 4) Anticuerpos anti-tioperoxida (anti-TPO) específicos mayores de 100 U/ml

Los criterios de exclusión fueron los mismo que para el grupo de pacientes con hipertiroidismo.

3) Grupo III: Grupo control

Se incluyeron en este grupo 10 personas, 6 mujeres y 4 varones, estratificados por edades, entre 29 y 65 años (43 ± 12.7) y un IMC entre 19 y 25 (22.7 ± 2.1).

Los criterios de exclusión en este grupo fueron los mismos que para los grupos anteriores. Se excluyeron además a los pacientes con antecedentes personales de patología tiroidea.

A todos los pacientes se les pidió un consentimiento informado para entrar en el protocolo de estudio, explicándoles los mínimos riesgo de hipoglucemia durante las pruebas. El protocolo fue admitido por la Comisión Deontológica del Hospital Universitario San Carlos.

En la tabla I están reflejados los datos clínicos de todos los pacientes

TABLA I: Datos clínicos de los pacientes y controles

	Hipertiroideos (N= 8)	Hipotiroideos (N=6)	Control (N=10)
Edad (años)	46 ± 13.4	46 ± 11.2	43 ± 12.7
Sexo (♂/♀)	1/7	1/5	4/6
IMC (kg/m²)	25.4 ± 3.2	26.2 ± 4.9	22.7 ± 3.1
Cint./Cadera	0.78 ± 0.075	0.8 ± 0.047	0.73 ± 0.047
TAS (mmHg)	133 ± 15.9	124 ± 23.5	123 ± 14.3
TAD (mmHg)	82 ± 11.3	81 ± 13.2	70.5 ± 10.12

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO:

A) GRUPOS I Y II: PACIENTES HIPERTIROIDEOS Y PACIENTES HIPOTIROIDEOS

1ª visita:

- Datos personales
- Historia de la enfermedad actual
- Antecedentes personales y familiares
- Exploración física: * Peso
 - * Talla
 - * IMC
 - * Tensión arterial (triple toma)
 - * Exploración por aparatos

ANALITICAS: * TSH, T4 libre y T3 total

- * Anticuerpos anti-TPO
- * Anticuerpos antitiroglobulina
- * Anticuerpos antirreceptor de TSH (TBII)

PROTOCOLO DEL FSIVGTT

Al finalizar las pruebas de la primera visita los pacientes iniciaban el tratamiento prescrito: los pacientes hipertiroideos comenzaban con 30 mg/día de carbimazol (Neotomizol^R) y 30 mg/día de propanolol (Sumial^R) y los pacientes hipotiroideos comenzaban con 50 mcg/día de levotiroxina sódica (Levotrroid^R) para aumentar a 100 mcg/día en el plazo de una semana.

2ª visita: un mes después de la primera

-Datos clínicos de la evolución del proceso

-Exploración física

ANALITICAS: * TSH, T4 libre y T3 total

Al finalizar la 2ª visita se ajustó el tratamiento a los pacientes. A todos los pacientes hipertiroideos se les disminuyó la dosis de carbimazol a 15 mg/día y los pacientes hipotiroideos siguieron con dosis de 100 mcg/día de levotiroxina sódica.

Se realizaron peticiones de nuevas hormonas tiroideas para un mes después de la segunda visita. Si al mes siguiente los pacientes estaban eutiroideos se les incluía en el protocolo de la tercera visita. En caso contrario se les ajustaba el tratamiento y se revisaban de nuevo al mes con determinaciones hormonales, para poder iniciar la 2ª fase del estudio.

3ª visita: 2 meses después de la primera

<ul style="list-style-type: none">-Datos clínicos de la evolución del proceso-Exploración física
<ul style="list-style-type: none">-ANALITICAS: * TSH, T4 libre, T3 total<ul style="list-style-type: none">* Anticuerpos anti-TPO* Anticuerpos anti-tiroglobulina* Anticuerpos antirreceptor de TSH (TBII)
PROTOCOLO DEL FSIVGTT

Entre una y dos semanas de finalizar el estudio se les realizó a a todos los pacientes un test de tolerancia oral a la glucosa para comprobar que en estado eutiroideo los pacientes no presentaban intolerancia hidrocarbonada o diabetes mellitus. Todos los TTOG fueron normales, lo que nos hizo suponer que ninguno de los pacientes presentaba dichas alteraciones antes de comenzar el protocolo.

Al finalizar el estudio los pacientes fueron remitidos a las Consultas de Endocrinología para seguir la evolución y el tratamiento de su patología.

B. GRUPO CONTROL:

A todos los sujetos del grupo control se le realizaron previamente a la inclusión en el protocolo un test de tolerancia oral a la glucosa para descartar intolerancia hidr carbonada o diabetes mellitus, y determinaciones de hormonas tiroideas para descartar patología tiroidea. Ninguno de los sujetos incluidos en el grupo control presentaba dichas alteraciones.

-Datos personales

-Antecedentes personales y familiares

-Exploración física: * Peso

* Talla

* IMC

* Tensión arterial

* Exploración por aparatos

TEST DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA

ANALITICA: * TSH, T4 libre, T3 total

* Anticuerpos anti-TPO y anti-tiroglobulina

* Anticuerpos antirreceptor de TSH (TBII)

PROTOCOLO DEL FSIVGTT

3.3. ESTUDIOS METABOLICOS

1. Test de sobrecarga oral a la glucosa (TTOG):

Se precibió a los sujetos una dieta rica en carbohidratos una semana antes del test y actividad física moderada. El día de la prueba se extrajeron muestras de sangre venosa a los minutos 0 y 120, con el sujeto en reposo y sin fumar. Se centrifugaron las muestras durante 20 minutos a 180 rpm y se procedió a las determinaciones de glucemia en plasma. Se siguieron los criterios de la OMS para diagnóstico de diabetes mellitus e intolerancia hidrocarbonada:

-DIABETES MELLITUS: Niveles de glucosa plasmáticos basales > 140 mg/dl al menos en dos ocasiones o valores de glucosa a los 120 minutos del TTOG > 200 mg/dl

-INTOLERANCIA A HIDRATOS DE CARBONO: Glucemias plasmáticas basales de < 140 mg/ml con valores de glucosa a los 120 minutos entre 140-200 mg/ml.

2. Test de Tolerancia Intravenosa a la Glucosa con Frecuentes Muestras (FSIVGTT):

El día de la prueba el paciente acudía en ayunas a las 8.00 y se le cateterizaban dos vías venosas en los dos antebrazos. Se practicaron 30 extracciones de sangre venosa de 3 cc. cada una, en los siguientes tiempos: -15, -10, -1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 24, 26, 28, 30, 33, 36, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 120, 140, 160 y 180. La sangre venosa se recogió en tubos de vidrio a los que previamente se les habían añadido $25 \mu\text{g}$ de

heparina sódica. Los tubos se guardaron en recipientes con hielo., a menos de 5°. Entre los minutos 0 y 2 se infundieron 300 mg/kg de peso de glucosa al 30%. Desde los minutos 20 a 25 se infundió un suero salino al 0.9% de 50 cc con insulina cristalina (Humulina Regular^R, Laboratorios Lilly), a dosis de 8 mUI/minuto/Kg.

Las muestras se centrifugaron en una cámara fría, durante 20 minutos a 180 rpm. El plasma se pipeteó para determinación de glucemias y posteriormente se congeló a -30° para posteriores determinaciones de insulinemia.

Durante el FSIVGTT no se produjeron hipoglucemias, salvo en una paciente del Grupo Control, que se presentó en el minuto 120, con síntomas leves, y que se resolvió de forma espontánea.

3.4. PROCEDIMIENTOS ANALITICOS:

Los niveles de TSH fueron determinados por IRMA (análisis radioinmunométrico) (CIS^R). El rango de normalidad se encuentra entre 0.32 y 5 μ U/ml, con una sensibilidad de 0.03 μ U/ml, un coeficiente de variación (CV) interensayo de 5.1 % y un CV intraensayo de 5.2 %.

Los niveles de T3 total se determinaron por RIA (radioinmunoensayo, PDC^R). El rango de normalidad se encuentra entre 80 y 190 ng/dl. La sensibilidad del ensayo es de 7 ng/dl, el CV interensayo es de 3.1% y el CV intraensayo es de 4.7 %.

Los niveles de T4 libre fueron realizados por fluorinmunoensayo (DELFA^R). El rango de normalidad se encuentra entre 0.60 y 1.73 ng/dl. La sensibilidad del ensayo es de 0.16 ng/dl, el CV interensayo es del 6.2 % y el CV intraensayo es de 4.7 %.

Los anticuerpos antimicrosomales son anticuerpos anti-tioperoxidas específicos y se realizaron por RIA (Dynotest Anti-TPO HEINNIEG^R). Se

consideran negativos los valores por debajo de 40 U/L. Los anticuerpos anti-tiroglobulina se determinaron por técnicas de radioligando (Tytrak HENNIEG^R). Se consideran negativos los valores por debajo de 100 U/L. Los anticuerpos antirreceptor de TSH son inmunoglobulinas que inhiben la unión de la TSH con el receptor estimulándolo o inhibiéndolo. Se determinan por ensayo de radioreceptores (Trak HEINNEG^R). Se consideran negativos los valores por debajo de 8 U/l.

Los niveles de glucemias fueron determinados en plasma venoso con el método de la glucosa oxidasa (CV interensayo e intraensayo de 1%)

Los niveles de insulina se determinaron utilizando un método radioinmunológico descrito por Yalow y Berson. Su fundamento se basa en una reacción de competición entre un antígeno radiactivado ("hormona caliente") y un antígeno no marcado ("hormona fría", contenido en la muestra) para unirse con una cantidad fija de anticuerpo específico para ellos. La combinación del antígeno marcado con el anticuerpo se cuantificó midiendo la radiactividad en la fracción de antígeno libre no combinado con dicho anticuerpo, tras una precipitación con carbón activado recubierto con dextrano. En tubos de 4 ml se pipetearon 200 µl de anticuerpo diluido, 600 µl de insulina marcada con I¹²⁵ y 200 µl de muestra (insulina problema) o soluciones standard de insulina (que nos sirva para calcular la relación entre insulina-I¹²⁵ ligada al anticuerpo y la insulina fría total de las muestras) y se incubaron durante 48 horas a 4° C. La separación de la fracción de hormona libre de la ligada al anticuerpo se hizo con una suspensión de charcoal (carbón activado y dextrano). Tras 45 minutos a 4° C los tubos se centrifugaron a 300 rpm, se aspiró el sobrenadante y finalmente se midió la radioactividad del precipitado en un contador de partículas gamma. La sensibilidad del ensayo es de 1.9 pg, con CV intraensayo de 5.9 % y un CV interensayo de 7%.

3.5. CALCULOS MATEMATICOS:

Para los cálculos matemáticos de los parametros del TTIVGFM se aplicó el Modelo Mínimo de Bergman, utilizando un programa informático que emplea un cálculo de ajustes mínimos al cuadrado (MIN MODEL, versión 3.2, 1992^R).

3.6. ANALISIS ESTADISTICOS:

1) Análisis de los datos:

Los datos fueron introducidos en una base de recogida de datos integrada en el programa estadístico RSIGMA (HORUS HAWARD)

2) Análisis estadístico:

Los datos recogidos pertenecen a la categoría de variables cuantitativas. Se realizó una comprobación sistemática del ajuste a una distribución normal para variables continuas, mediante la prueba de Kolmogoroff-Smirnok. La comparación de variables cuantitativas de distribución normal se realizó mediante la prueba de la "t" de Student, en sus variantes de datos independientes o apareados según procediese. En el caso de variables cuantitativas de distribución no normal, para la comprobación de medias se empleó la prueba de la "U" de Mann-Whitney. La asociación entre las diversas variables cuantitativas se investigó mediante técnicas de regresión simple y el grado de asociación se estableció mediante los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman, para variables de distribución normal y no normal respectivamente.

3) Estadística descriptiva:

Los resultados de las variables cuantitativas de distribución normal se expresan según su media \pm su desviación típica. Respecto a la significación estadística en el contraste de hipótesis se consideraron estadísticamente significativos los resultados con un margen de seguridad $> 95\%$ (alfa mayor o igual 0.05), lo que es expresado en forma de su probabilidad (p)

4. RESULTADOS

4.1. Resultados de las hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos:

Tanto los sujetos hipertiroideos como los hipotiroideos cumplían todos los criterios diagnósticos descritos en el apartado anterior.

En el grupo de los hipertiroideos las cifras medias de T4 libre y T3 total estuvieron significativamente elevadas con respecto a las del grupo control (T4 libre= 5.4 ± 3.7 vs. 0.99 ± 0.19 ng/ml, $p < 0.01$; T3 total= 320.12 ± 145 vs. 126.4 ± 15.5 ng/dl, $p < 0.01$) y la media de las TSH significativamente disminuídas con respecto a la del grupo control (TSH= 0.03 ± 0.47 vs. 1.08 ± 0.81 μ UI/ml, $p < 0.01$). Todas las hormonas se normalizaron a los dos meses del tratamiento con carbimazol (T4 libre= 0.71 ± 0.37 vs. 5.48 ± 3.7 ng/dl, $p < 0.01$; T3 total= 125.8 ± 14.8 vs. 320.12 ± 145 ng/dl, $p < 0.01$; TSH= 8.2 ± 14.55 vs 0.03 ± 0.47 μ UI/ml)

En el grupo de los hipotiroideos la media de T4 libre fue significativamente más baja que la del grupo control (T4 libre= 0.33 ± 0.22 vs. 0.99 ± 0.19 ng/dl, $p < 0.001$) y la de TSH más elevadas (TSH= 36.98 ± 36.81 vs. 1.08 ± 0.81 μ UI/ml, $p < 0.1$). Las cifras de T4 libre y TSH se normalizaron tras dos meses de tratamiento con L-tiroxina sódica (T4 libre= 1.17 ± 0.30 vs 0.33 ± 0.22 ng/dl, $p < 0.001$; TSH= 1.63 ± 2.59 vs. 36.98 ± 36.81 μ U/ml). 2.59 vs. 2.04 ± 2.04 mcUI/ml, $p < 0.1$). Con respecto a las cifras de T3 no se observaron diferencias estadísticamente significativos con respecto al grupo control, ni antes ni después del tratamiento con L-tiroxina sódica.

Con respecto a los anticuerpos antirreceptor de TSH (TBII) estuvieron sólo elevados en los pacientes con hipertiroidismo. No se observaron cambios estadísticamente significativos antes y después del tratamiento (TBII= 38.2 ± 43 vs. 36.2 ± 34.9 U/L), aunque la tendencia en la mayoría de los paciente

fue de discretas disminuciones de sus niveles. Los anticuerpos anti-TPO y antitiroglobulina estuvieron elevados en todos los pacientes hipertiroideos e hipotiroideos, con mayores títulos en estos últimos. En el grupo control los niveles de anti-TPO y antitiroglobulina fueron indetectables.

Los resultados descritos se expresan en las tablas II y III

TABLA II: Comparación de resultados de T4 libre, T3 total, TSH, TBII, Anti-TPO y Anti-tiroglobulina entre el grupo de hipertiroides y el grupo control

	HIPERTIROIDEOS (pre-tratamiento)	HIPERTIROIDEOS (post-tratamiento)	CONTROL
σ/φ	1/7	1/7	4/6
TSH (μ UI/ml)	0.03 ± 0.47 #	8.2 ± 14.25	1.08 ± 0.81
T4 LIBRE (ng/dl)	5.48 ± 3.7 #,##	0.71 ± 0.37	0.99 ± 0.19
T3 TOTAL (ng/dl)	320.12 ± 145 #,##	112 ± 20.8	126.4 ± 15.5
TBII (U/l)	38.2 ± 43.7	36.2 ± 34.9	-
ANTI-TPO (U/ml)	1286.12 ± 2236.4	1199 ± 1990	-
ANTI-TG (U/ml)	720 ± 1755	262.12 ± 420	-

$p < 0.01$, grupo de hipertiroides con respecto al control.

$p < 0.01$, grupo de hipertiroides pre-tratamiento con respecto al grupo de hipertiroides post-tratamiento.

TABLA III: Comparación de los resultados de TSH, T4 libre, T3 total y anticuerpos anti-TPO y anti-TG entre los grupo de hipotiroideos y el grupo control.

	HIPOTIROIDEOS (pre-tratamiento)	HIPOTIROIDEOS (post-tratamiento)	CONTROL
σ/φ	1/5	1/5	4/6
TSH (μUI/ml)	36.98 \pm 36.81	1.63 \pm 2.04	1.08 \pm 0.81
T4 LIBRE (ng/dl)	0.33 \pm 0.22 ^{*,**}	1.17 \pm 0.30	0.99 \pm 0.19
T3 TOTAL (ng/dl)	117.16 \pm 48.23	116.66 23.15	126.4 \pm 15.5
ANTI-TPO (U/ml)	2249 \pm 1998.4	1993.3 \pm 1805.4	-
ANTI-TG (U/ml)	1598.6 \pm 3165.4	1564 \pm 3175.4	-

* p < 0.001 con respecto el grupo control.

** p < 0.001, grupo de hipotiroideos pre-tratamiento con respecto al grupo de hipotiroideos post-tratamiento.

4.2. Resultados de las glucemias e insulinemias basales:

Los pacientes hipertiroideos presentaron cifras de glucemia basal superiores a los sujetos del grupo control, aunque las diferencias sólo fueron "casi significativas" (95.37 ± 9.07 vs. 88.86 ± 6.35 mg/dl, $p < 0.1$). Después de dos meses de tratamiento con antitiroideos, cuando los pacientes están eutiroides, se observa que las cifras de glucemia son más bajas, sin diferencias estadísticas, pero que siguen más elevadas si se comparan con el grupo control (91.62 ± 5.72 vs. 88.86 ± 6.35 mg/dl, $p < 0.1$). La media de la insulinemia basal está más elevada en el grupo de los pacientes hipertiroideos que en los controles, con diferencias estadísticamente significativas (25.21 ± 11.54 vs 7.21 ± 3.64 μ UI/ml, $p < 0.01$). Al alcanzar el estado eutiroides, tras dos meses de tratamiento estas cifras no se normalizan, persistiendo las diferencias estadísticamente significativas con respecto a los controles (27.21 ± 12.53 vs. 7.21 ± 3.64 μ UI/ml).

Lo que sucede en el grupo de los pacientes con hipotiroidismo primario es similar a lo que ocurre con el grupo de hipertiroideos. Las medias de las glucemias basales antes y después de tratamiento con l-tiroxina sódica son discretamente más elevadas que las del grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas (97.53 ± 13.97 mg/dl pre-tratamiento, 100.03 ± 17.75 mg/dl post-tratamiento y 88.86 ± 6.35 mg/dl el grupo control). La insulinemia basal también está más elevada en los pacientes de este grupo con respecto a los controles (23.30 ± 13.39 vs. 7.12 ± 3.64 μ UI/ml, $p < 0.05$). En el estado de eutiroidismo, después de 2 meses de tratamiento estas diferencias con respecto al grupo control se mantienen (28.52 ± 10.03 vs 7.12 ± 3.64 μ UI/ml, $p < 0.05$).

Los datos sobre las glucemias e insulinemia basales están expuestos en las tablas IV y V y representados en los gráficos nº 1 , 2, 3 y 4.

TABLA IV: Comparación de las glucemias e insulinemias basales de los grupos de hipertiroideos y el grupo control.

	HIPERTIROIDISMO (pre-tratamiento)	HIPERTIROIDISMO (post-tratamiento)	CONTROL
σ/φ	1/7	1/7	4/6
GLUCEMIA			
BASAL: G_0 (mg/dl)	95.37 ± 9.07 [']	91.62 ± 5.72 ^{''}	88.86 ± 6.35
INSULINEMIA			
BASAL: I_0 (μ UI/ml)	25.21 ± 11.54 [#]	27.28 ± 12.53 ^{##}	7.21 ± 3.64

['] $p < 0.1$: Diferencias estadísticamente "casi significativas" entre el grupo de pacientes hipertiroideos antes del tratamiento y el grupo control.

^{''} $p < 0.1$, entre el grupo de hipertiroideos post-tratamiento y el grupo control.

[#] $p < 0.01$, entre el grupo hipertiroideo pre-tratamiento y el grupo control.

^{##} $p < 0.01$, entre el grupo hipertiroideo post-tratamiento y el grupo control.

TABLA V: Comparación de las glucemias e insulinemias basales de los grupos de hipotiroides y grupo control.

	HIPOTIROIDISMO (pre-tratamiento)	HIPOTIROIDISMO (post-tratamiento)	CONTROL
σ/φ	1/5	1/5	4/6
GLUCEMIA BASAL: G_0 (mg/dl)	97.53 \pm 13.97	100.03 \pm 17.75	88.86 \pm 6.35
INSULINEMIA BASAL: I_0 (μ UI/ml)	23.30 \pm 13.39 ⁺	28.52 \pm 10.03 ⁺⁺	7.12 \pm 3.64

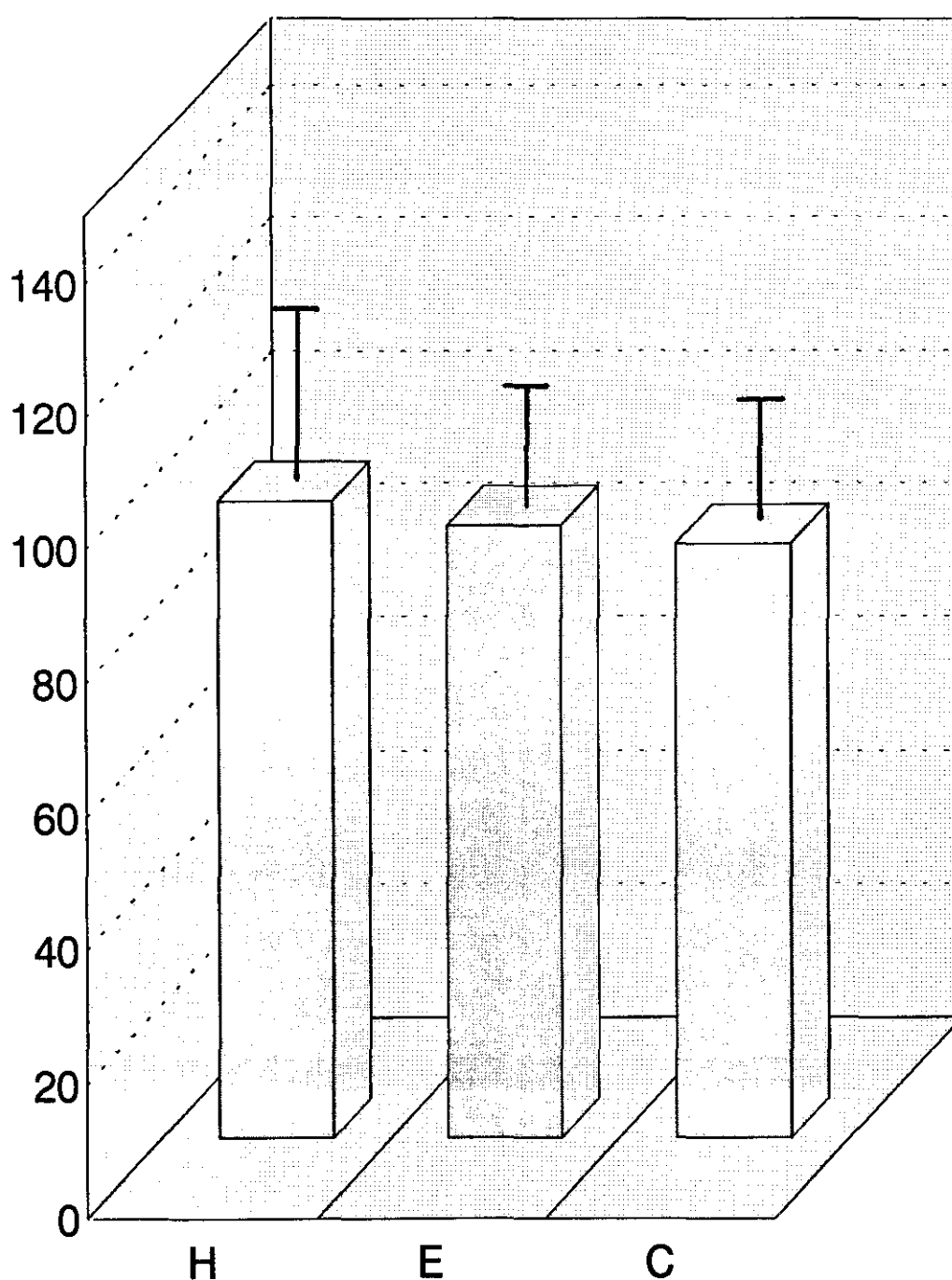
+ p < 0.05, entre el grupo de hipotiroides pre-tratamiento y el grupo control

++ p < 0.05, entre el grupo de hipotiroides post-tratamiento y el grupo control.

GLUCEMIA BASAL EN EL HIPERTIROIDISMO

Glucemias basales en el grupo de hipertiroideos antes y después del tratamiento y el grupo control
Gráfico nº 1

Glucemia basal = mg/dl

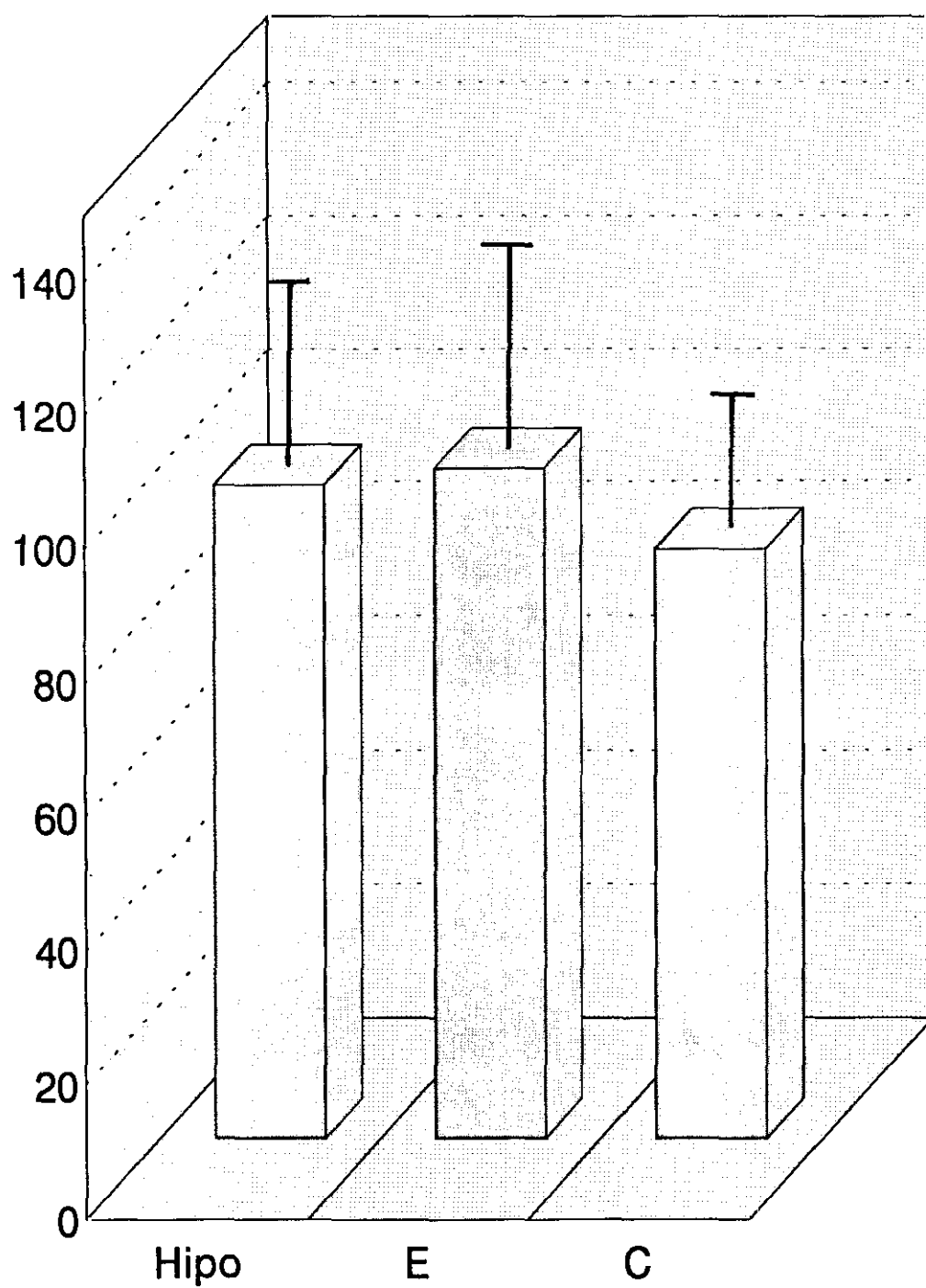


H= Hipertiroideos E= Eutiroideos C= Controles

GLUCEMIA BASAL EN EL HIPOTIROIDISMO

Glucemias basales en el grupo de hipotiroideos antes y después del tratamiento y el grupo control
Gráfico nº 2

Glucemia basal = mg/dl

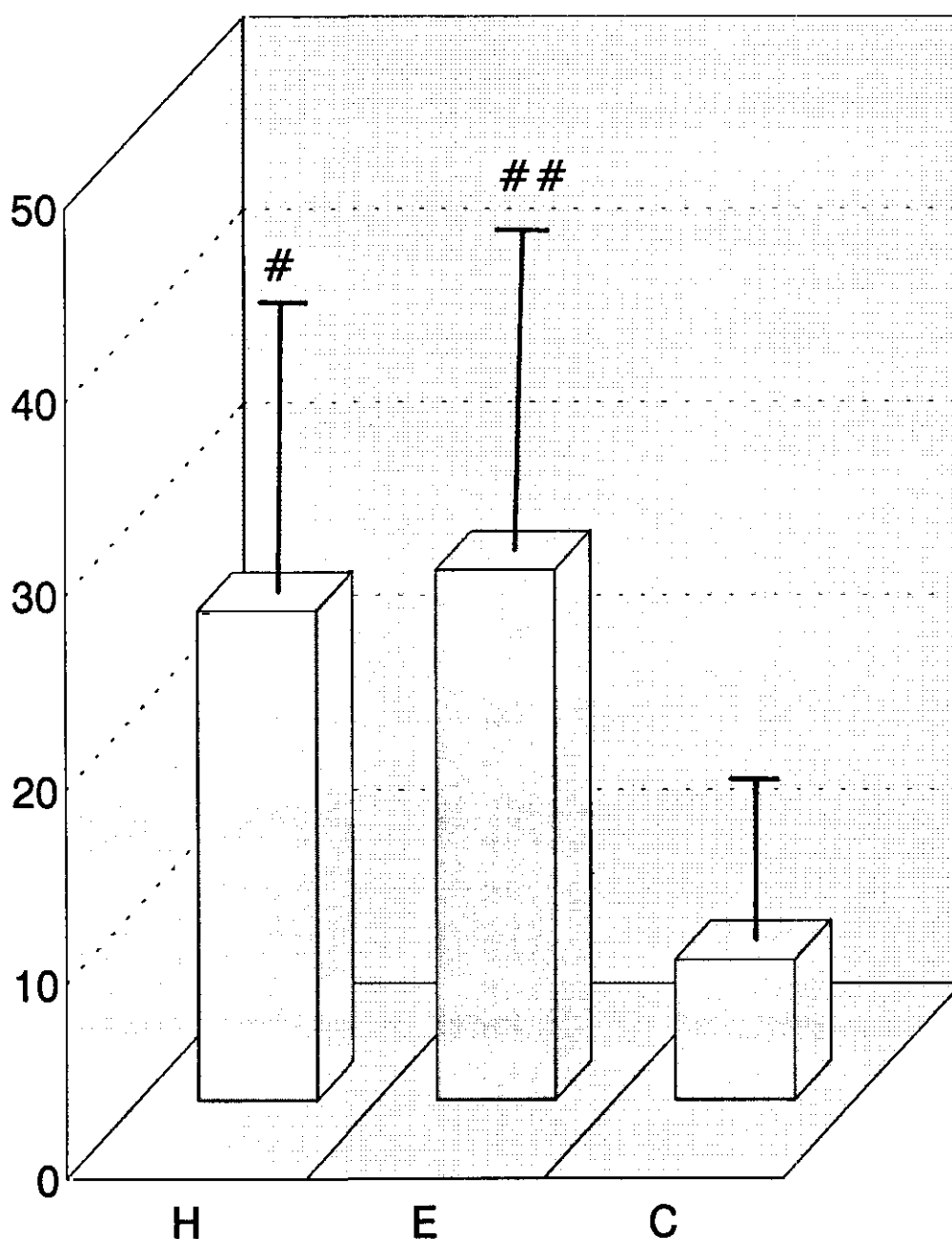


Hipo = Hipotiroideos E= Eutiroideos C=Control

INSULINEMIA BASAL EN EL HIPERTIROIDISMO

Insulinemia basal en los hipertiroideos antes y después del tratamiento y en los controles
Gráfico nº 3

Insulinemia basal= $\mu\text{U/ml}$



H=hipertiroideos E= Eutiroides C= Controles

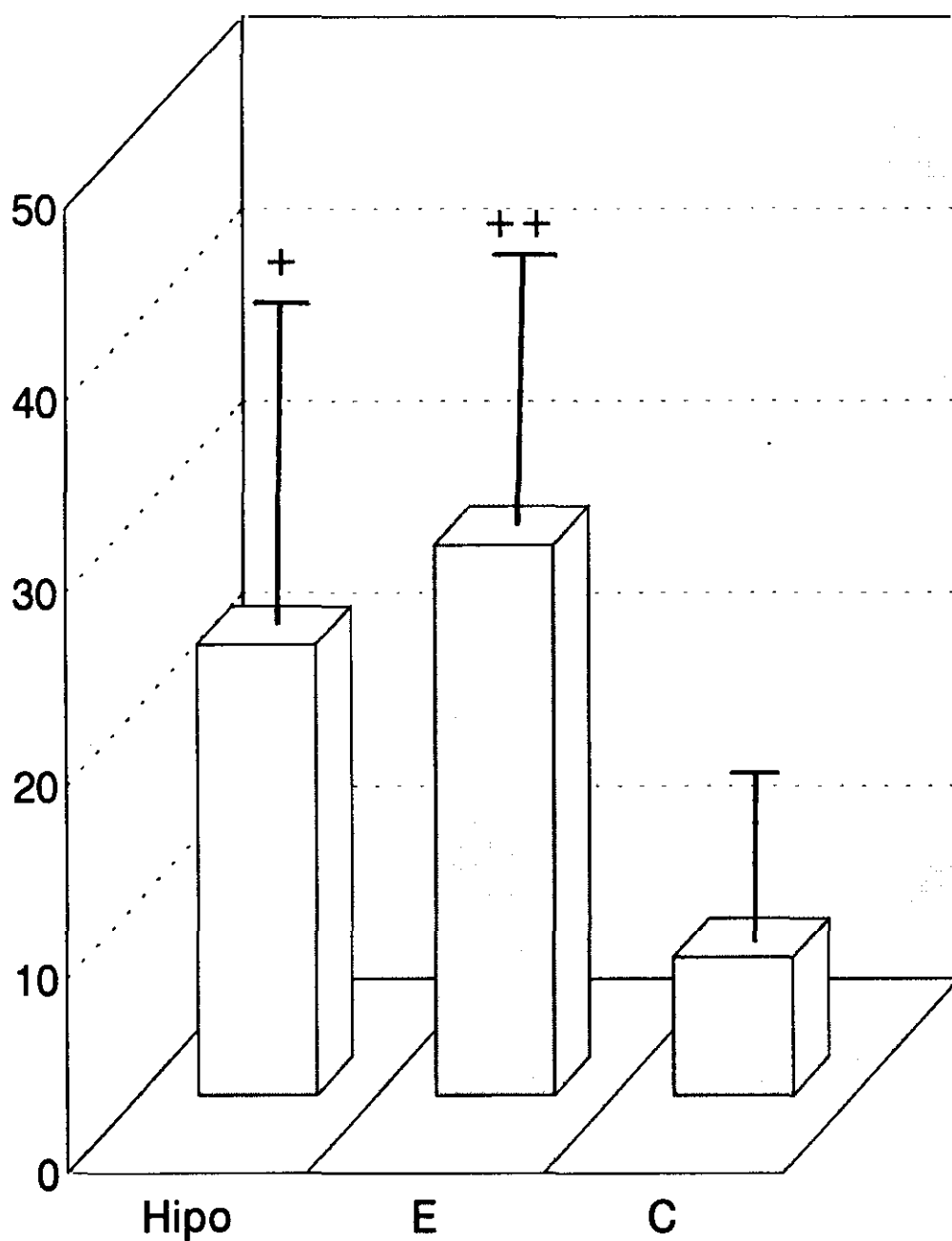
$p < 0.01$ entre Hipertiroideos y grupo control

$p < 0.01$ entre Eutiroides y grupo control

INSULINEMIA BASAL EN EL HIPOTIROIDISMO

Insulinemia basal en el grupo de hipotiroideos antes y después del tratamiento y en los controles
Gráfico nº 4

Insulinemia basal = $\mu\text{U/ml}$



Hipo= Hipotiroideos E= Eutiroideos C= Controles

+ $p < 0.05$ entre hipotiroideos y controles

++ $p < 0.05$ entre eutiroideos y controles

4.3. Resultados de las fases de secreción pancreática de insulina:

En el grupo de los pacientes hipertiroideos la primera fase de secreción pancreática de insulina (S_1) esta más elevada que la del grupo control (4.82 ± 3.5 vs. $0.74 \pm 0.73 \mu\text{U}/\text{mg}/\text{min}^{-1} \cdot 10^{-2}$, $p < 0.05$). A los dos meses de tratamiento, la media de la S_1 es menor, pero sigue estando más elevada que la de los controles (3.5 ± 3.19 vs. $0.74 \pm 0.73 \mu\text{U}/\text{mg}/\text{min}^{-1} \cdot 10^{-2}$, $p < 0.05$), lo que significa que persiste el aumento de secreción pancreática de insulina, a pesar de que los pacientes están eutiroides. No se detectaron cambios estadísticamente significativos en la segunda fase de secreción de insulina (S_2) en este grupo de pacientes con respecto al grupo control.

En el grupo de los pacientes hipotiroideos se encontró un aumento de la segunda fase de secreción de insulina con respecto a los controles (66.86 ± 48.36 vs. $13.84 \pm 7.74 \mu\text{U}/\text{mg}/\text{min}^{-2} \cdot 10^{-2}$, $p < 0.05$), que disminuye con el tratamiento durante dos meses, aunque sigue más elevada que en los controles; en este caso sólo con diferencias estadísticas mínimas (33.83 ± 17.08 vs. $13.84 \pm 7.74 \mu\text{U}/\text{mg}/\text{min}^{-2} \cdot 10^{-2}$, $p < 0.1$, "casi significativo"). Esto sugiere que en los pacientes con hipotiroidismo, existe un aumento de la segunda fase de secreción pancreática de insulina, que no se llega a normalizar por completo tras dos meses de tratamiento sustitutivo.

Los datos sobre las fases de secreción pancreática de insulina están expuestos en las tablas VI y VII y en los gráficos 5, 6, 7 y 8.

TABLA VI: Comparación entre las fases de secreción pancreática de insulina de los pacientes hipertiroides y el grupo control.

	HIPERTIROIDEOS (pre-tratamiento)	HIPERTIROIDEOS (post-tratamiento)	CONTROL
σ/φ	1/7	1/7	4/6
S_1 ($\mu\text{U}/\text{mg}/\text{m}^{-1}$) · 10^{-2}	$4.82 \pm 3.50^+$	$3.5 \pm 3.19^{++}$	0.74 ± 0.73
S_2 ($\mu\text{U}/\text{mg}/\text{m}^{-1}$) · 10^{-2}	30.45 ± 21.58	32.65 ± 18.06	13.84 ± 7.74

+ $p < 0.05$, entre el grupo de hipertiroides antes del tratamiento y el grupo control.

++ $p < 0.05$, entre el grupo de hipertiroides después del tratamiento y el grupo control.

TABLA VII: Comparación entre las fases de secreción pancreática de insulina de los pacientes hipotiroideos y del grupo control.

	HIPOTIROIDEOS (pre-tratamiento)	HIPOTIROIDEOS (post-tratamiento)	CONTROL
σ/φ	1/5	1/5	4/6
\S_1 ($\mu\text{U}/\text{mg}/\text{m}^{-1}$) · 10^{-2}	1.79 ± 1.82	2.20 ± 1.59	0.74 ± 0.73
\S_2 ($\mu\text{U}/\text{mg}/\text{m}^{-1}$) · 10^{-2}	66.86 ± 48.36 ⁺	33.83 ± 17.08 [']	13.84 ± 7.74

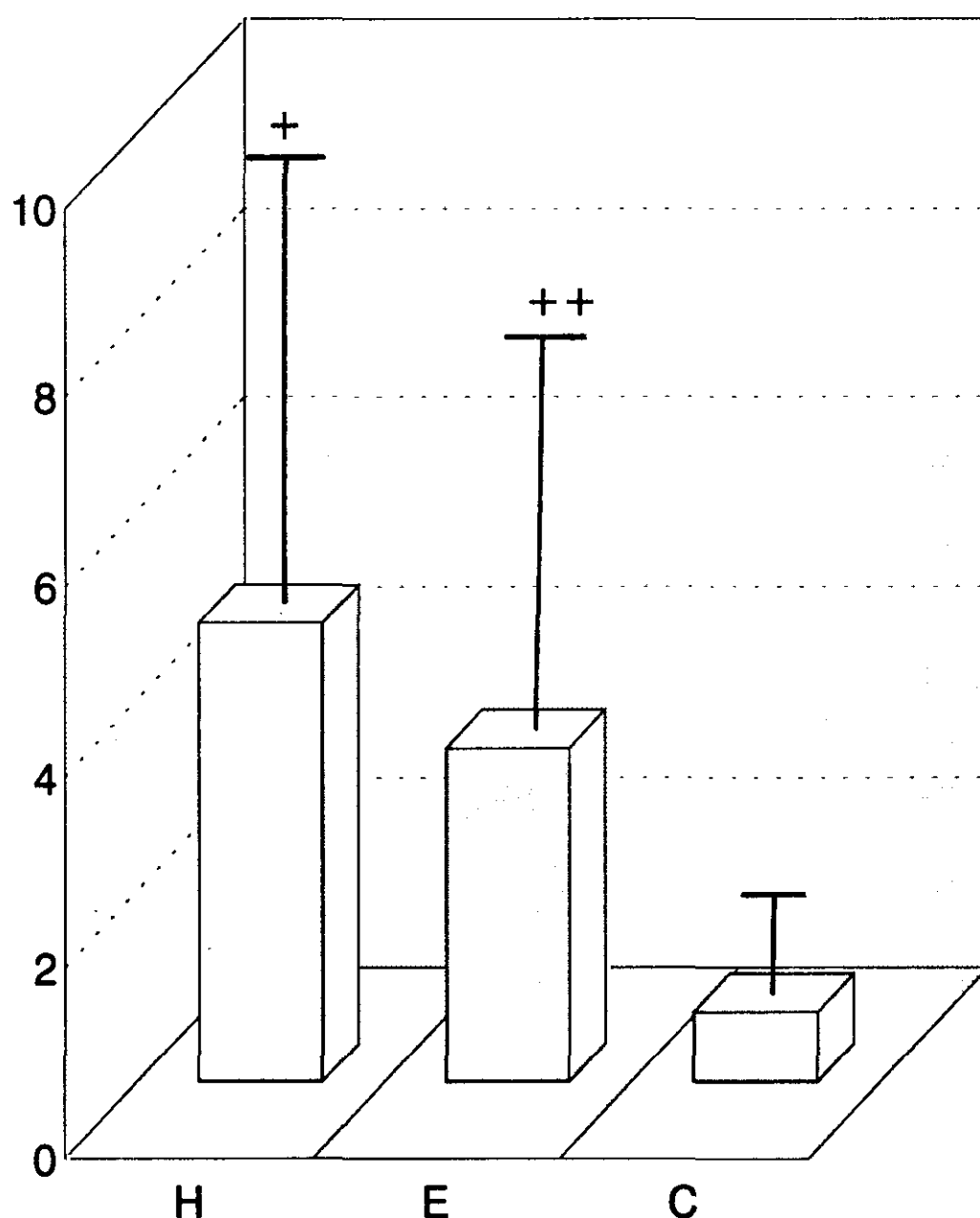
⁺ p < 0.05, entre el grupo de hipotiroideos y el grupo control

['] p < 0.1, diferencias "casi significativas" entre la \S_2 cuando los sujetos están eutiroideos y el grupo control.

PRIMERA FASE DE SECRECION DE INSULINA EN EL HIPERTIROIDISMO

Comparación entre los hipertiroides antes y después del tratamiento y el grupo control
Gráfico nº 5

$$\dot{S}_1 = (\mu\text{U}/\text{mg}/\text{min})^{-1} \cdot 10^{-2}$$



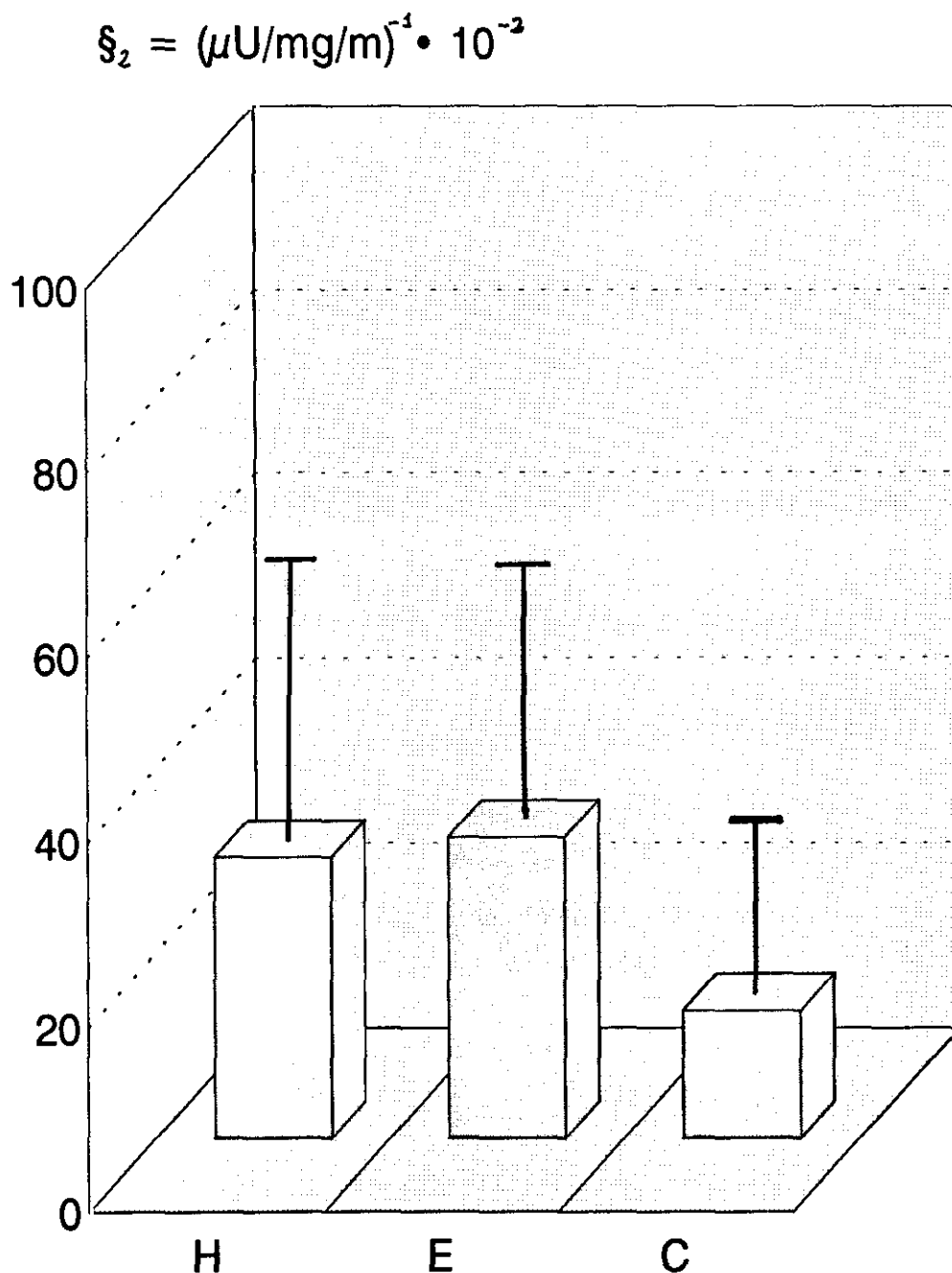
H= Hipertiroideos E= Eutiroideos C= Controles

+ p < 0.05 entre hipertiroideos y grupo control

++ p < 0.05 entre los hipertiroideos tratados y el grupo control

SEGUNDA FASE DE SECRECIÓN DE INSULINA EN EL HIPERTIROIDISMO

Comparación entre los hipertiroideos antes y después del tratamiento y el grupo control
Gráfico nº 6



H= Hipertiroideos E= Eutiroideos C= Controles

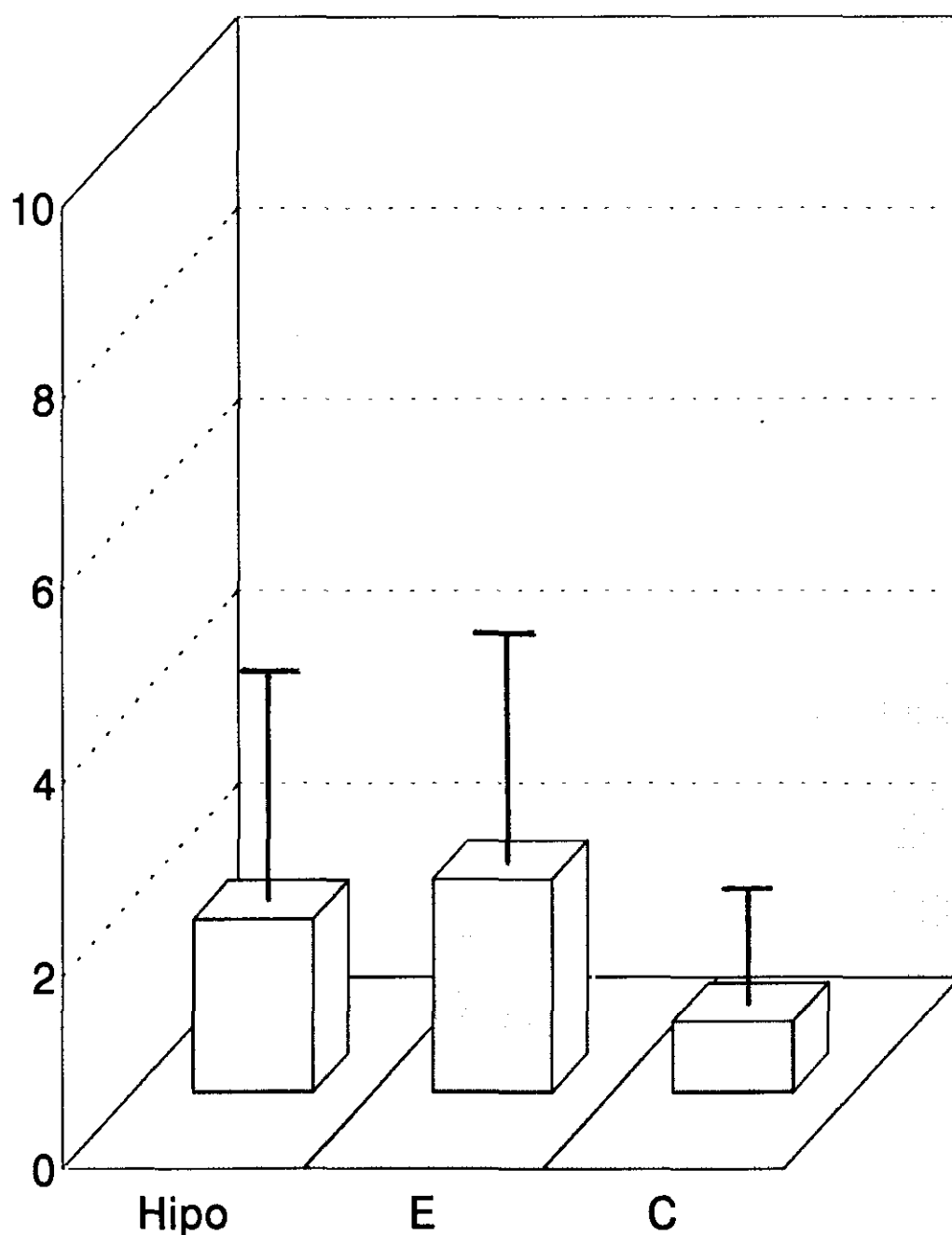
+ $p < 0.05$ entre hipertiroideos y grupo control

++ $p < 0.05$ entre los hipertiroideos tratados y el grupo control

PRIMERA FASE DE SECRECIÓN DE INSULINA EN EL HIPOTIROIDISMO

Comparación entre los hipotiroideos antes y después del tratamiento y el grupo control
Gráfico nº 7

$$\bar{S}_1 = (\mu\text{U}/\text{mg}/\text{min})^{-1} \cdot 10^{-2}$$

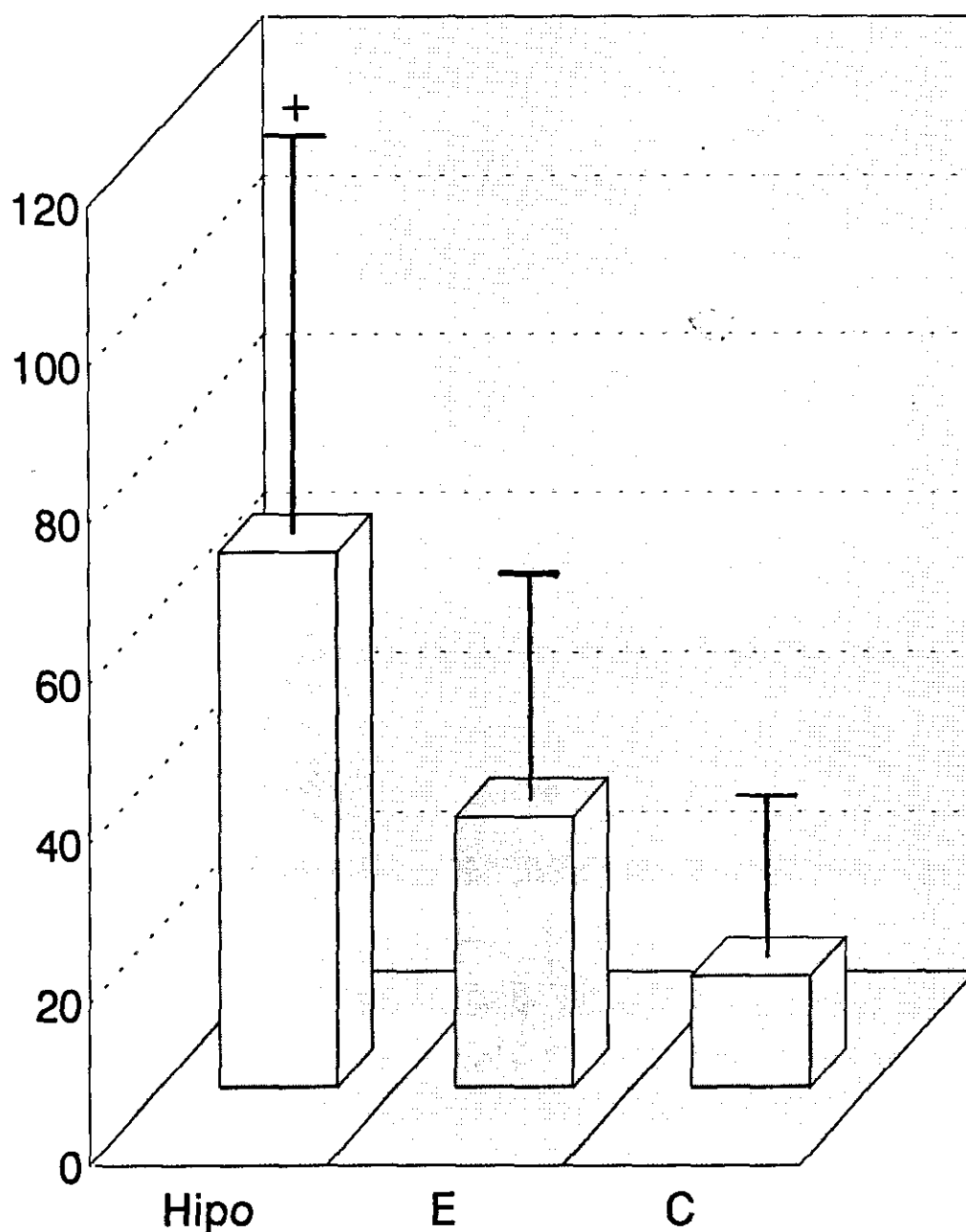


Hipo= Hipotiroideos E= Eutiroideos C= Controles

SEGUNDA FASE DE SECRECIÓN DE INSULINA EN EL HIPOTIROIDISMO

Comparación entre los hipotiroideos antes y después del tratamiento y el grupo control
Gráfico nº 8

$$S_2 = (\mu\text{U}/\text{mg}/\text{min})^{-1} \cdot 10^{-2}$$



Hipo= Hipotiroideos E= Eutiroideos C= Controles
+ p < 0.05 entre hipotiroideos y controles

4.4. Resultados de los parámetros de la cinética de la glucosa e insulina del FSIVGTT: Sensibilidad a la insulina (Si), Sensibilidad a la glucosa (SG) e índice de tolerancia a la glucosa (Kg).

En el grupo de pacientes con hipertiroidismo primario se observa una clara disminución de la insulina de la insulina, con respecto a los controles (0.98 ± 0.73 vs. $6.50 \pm 3.40 (\mu\text{cU/ml})^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 10^{-4}$, $p < 0.001$). La sensibilidad a la insulina mejora a los dos meses de tratamiento con antitiroideos de forma estadísticamente significativa (2.90 ± 2.59 vs. $0.98 \pm 0.73 (\mu\text{U/ml})^{-1} \cdot \text{min} \cdot 10^{-4}$, $p < 0.05$), pero sigue estando disminuída con respecto a los controles (2.90 ± 2.59 vs. $6.50 \pm 3.40 (\mu\text{U/ml})^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 10^{-4}$, $p < 0.05$). Esto demuestra una importante resistencia insulínica en los pacientes hipertiroideos, que parece que tiende a mejorar al alcanzar el estado de eutiroidismo, pero que no se normaliza de todo en el periodo de dos meses del inicio del tratamiento. Con respecto a la sensibilidad a la glucosa (Sg), a pesar de que es más baja en el grupo de hipertiroideos, no existen diferencias estadísticamente significativas con respecto el grupo control. No existen diferencias en la Kg entre los dos grupos.

El grupo de hipotiroidismo primario presenta también una importante disminución de la sensibilidad a la insulina, comparándolo con el grupo control (0.85 ± 0.97 vs. $6.50 \pm 3.40 (\mu\text{U/ml})^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 10^{-4}$, $p < 0.001$). A los dos meses de tratamiento la Si aumenta (1.32 ± 0.97 vs. $0.85 \pm 0.97 (\mu\text{U/ml})^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 10^{-4}$), pero sigue estando más baja que en el grupo control, lo que indica que la resistencia a la insulina persiste a los dos meses del tratamiento sustitutivo, aún estando todos los pacientes clínica y analíticamente eutiroides (1.32 ± 0.97 vs. $6.50 \pm 3.40 (\mu\text{U/ml})^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 10^{-4}$, $p < 0.001$). No existen diferencias estadísticamente significativas en la Sg ni en la Kg en este grupo de sujetos.

Los resultados de estos parámetros de la cinética de estos parámetros están expuestos en las tablas VIII y IX, y en los gráficos 9, 10, 11, 12, 13 y 14.

TABLA VIII: Sensibilidad a la insulina, Sensibilidad a la glucosa e índice de tolerancia a la glucosa en el grupo de hipertiroides:

	HIPERTIROIDEOS pre-tratamiento	HIPERTIROIDEOS post-tratamiento	CONTROL
♂/♀	1/7	1/7	4/6
Kg min · 10 ²	0.80 ± 0.43	1.30 ± 0.80	0.80 ± 0.50
Sg min · 10 ²	1.80 ± 0.91	2.68 ± 0.87	2.32 ± 0.85
Si (μU/ml) ⁻¹ min ⁻¹ · 10 ⁻⁴	0.98 ± 0.73 ^{*,+}	2.90 ± 2.59 ⁺⁺	6.50 ± 3.40

* p < 0.001, entre el grupo de hipertiroides y el grupo control.

+ p < 0.05, entre los hipertiroides antes y después del tratamiento.

++ p < 0.05, entre el grupo de hipertiroides después del tratamiento y el grupo control

TABLA IX: Sensibilidad a la insulina, sensibilidad a la glucosa e índice de tolerancia a la glucosa en el grupo de hipotiroides.

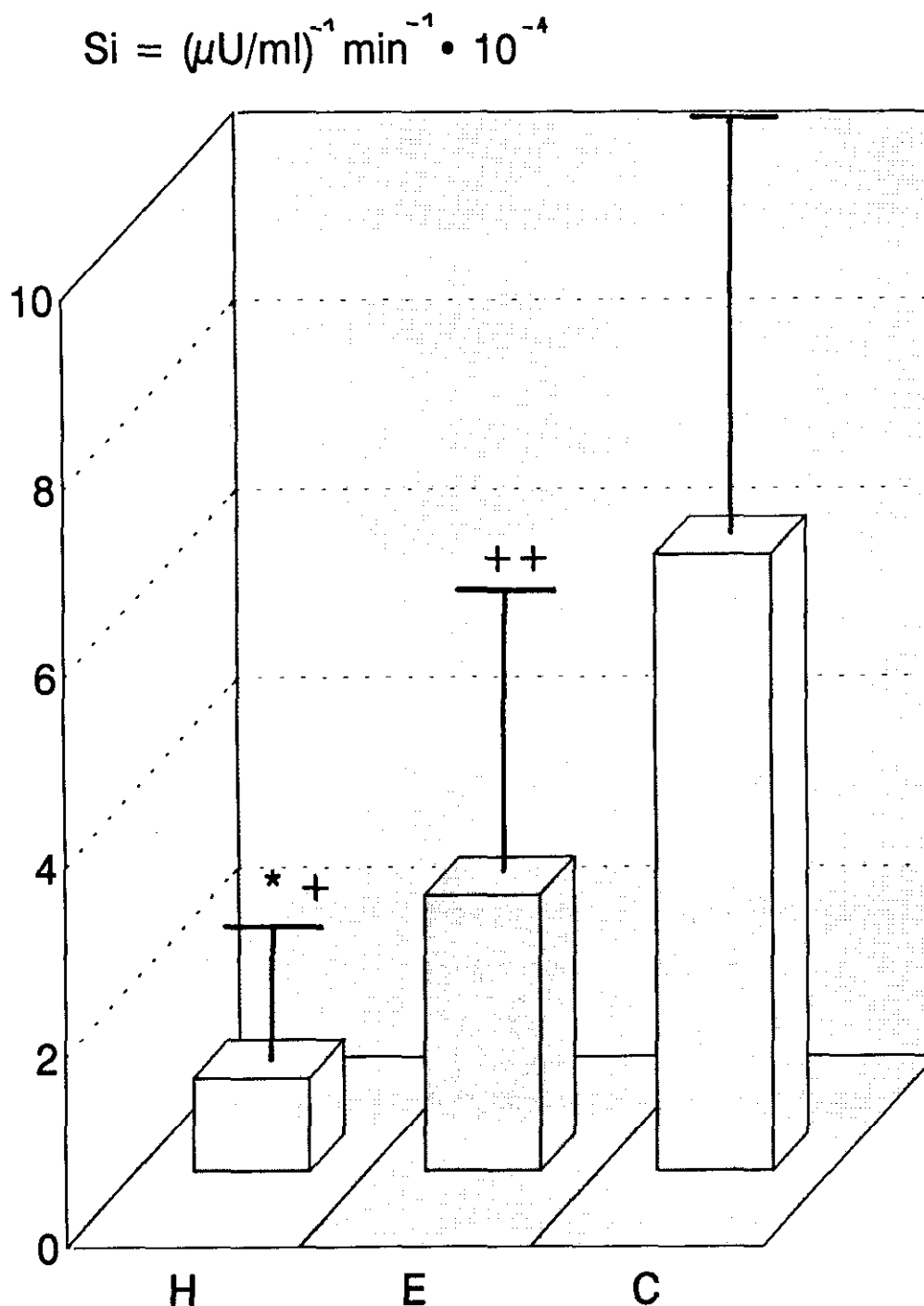
	HIPÓTIROIDEOS pre-tratamiento	HIPOTIROIDEOS post-tratamiento	CONTROL
♂/♀	1/5	1/5	4/6
Kg $\text{min} \cdot 10^2$	2.00 ± 3.00	0.89 ± 0.51	0.80 ± 0.50
Sg $\text{min} \cdot 10^2$	2.18 ± 0.81	1.83 ± 0.73	2.32 ± 0.85
Si $(\mu\text{U/ml})^{-1} \text{min}^{-1}$ $\cdot 10^{-4}$	$0.85 \pm 0.97^*$	$1.32 \pm 0.97^{**}$	6.50 ± 3.40

* $p < 0.001$, entre el grupo de hipotiroides y el grupo control

** $p < 0.001$, entre el grupo de hipotiroides después del tratamiento y el grupo control

SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN EL HIPERTIROIDISMO

Comparación entre los hipertiroides antes y después del tratamiento y el grupo control
Gráfico nº 9



H= Hipertiroides E= Eutiroideos C= Control

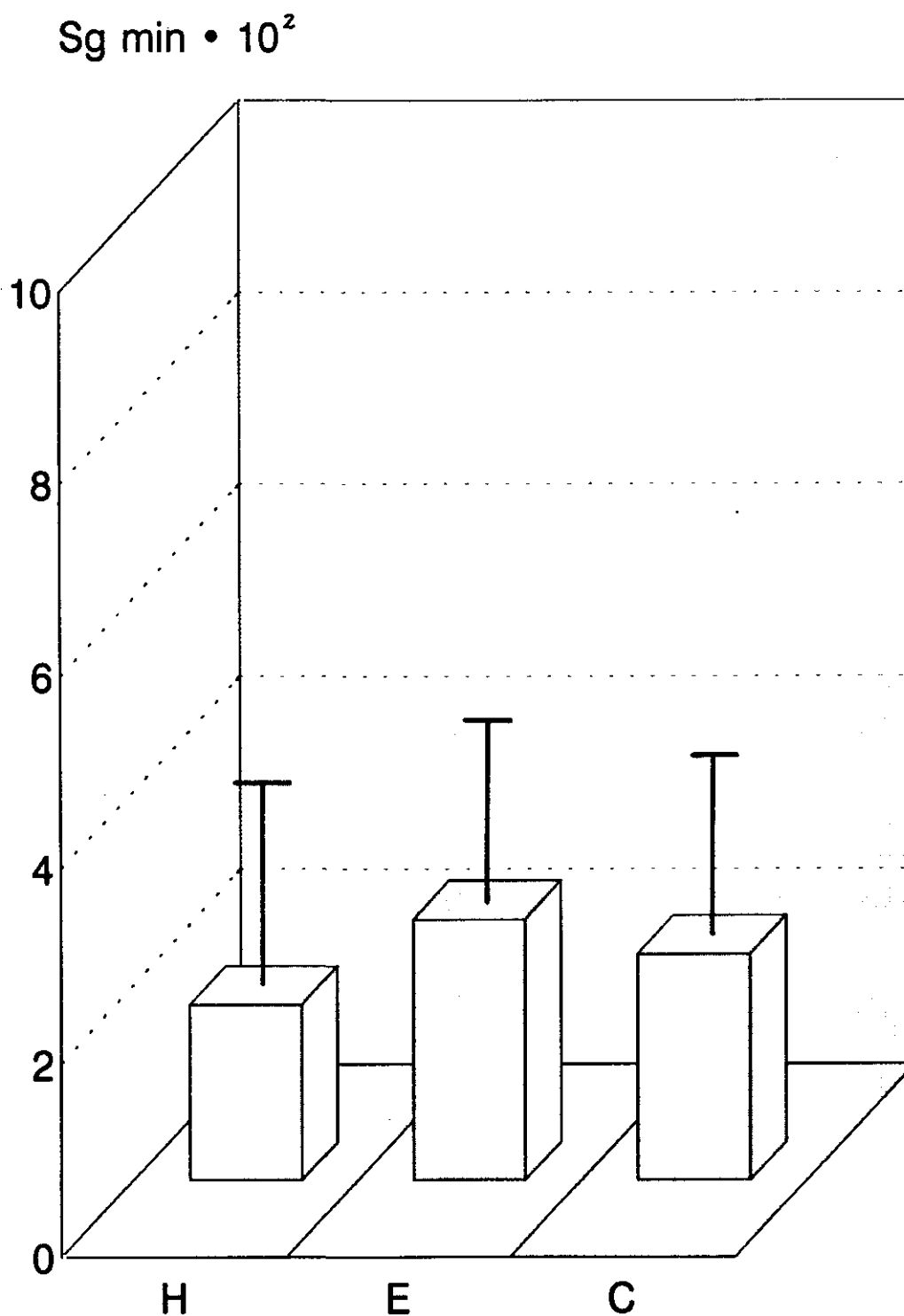
* $p < 0.001$ entre hipertiroides y grupo control

+, ++ $p < 0.05$: entre hipertiroides y eutiroideos, y entre eutiroideos y controles

SENSIBILIDAD A LA GLUCOSA EN EL HIPERTIROIDISMO

Comparación entre los hipertiroideos antes y después del tratamiento y los controles

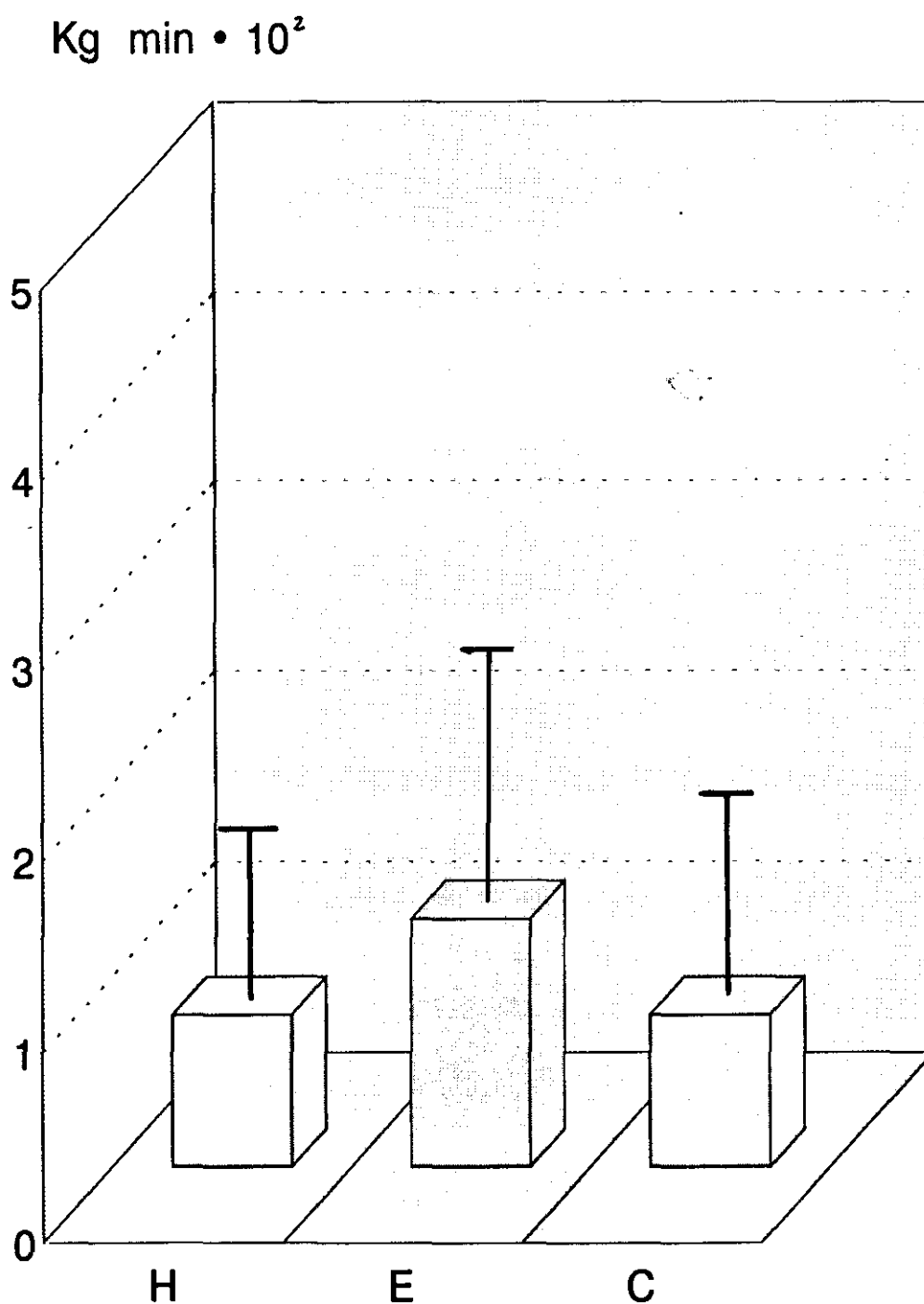
Gráfico nº 10



H= Hipertiroideos E= Eutiroideos C= Controles

CONSTANTE DE DESAPARICION DE LA GLUCOSA EN EL HIPERTIROIDISMO

Comparación entre los hipertiroides antes y después del tratamiento y el grupo control
Gráfico nº 11

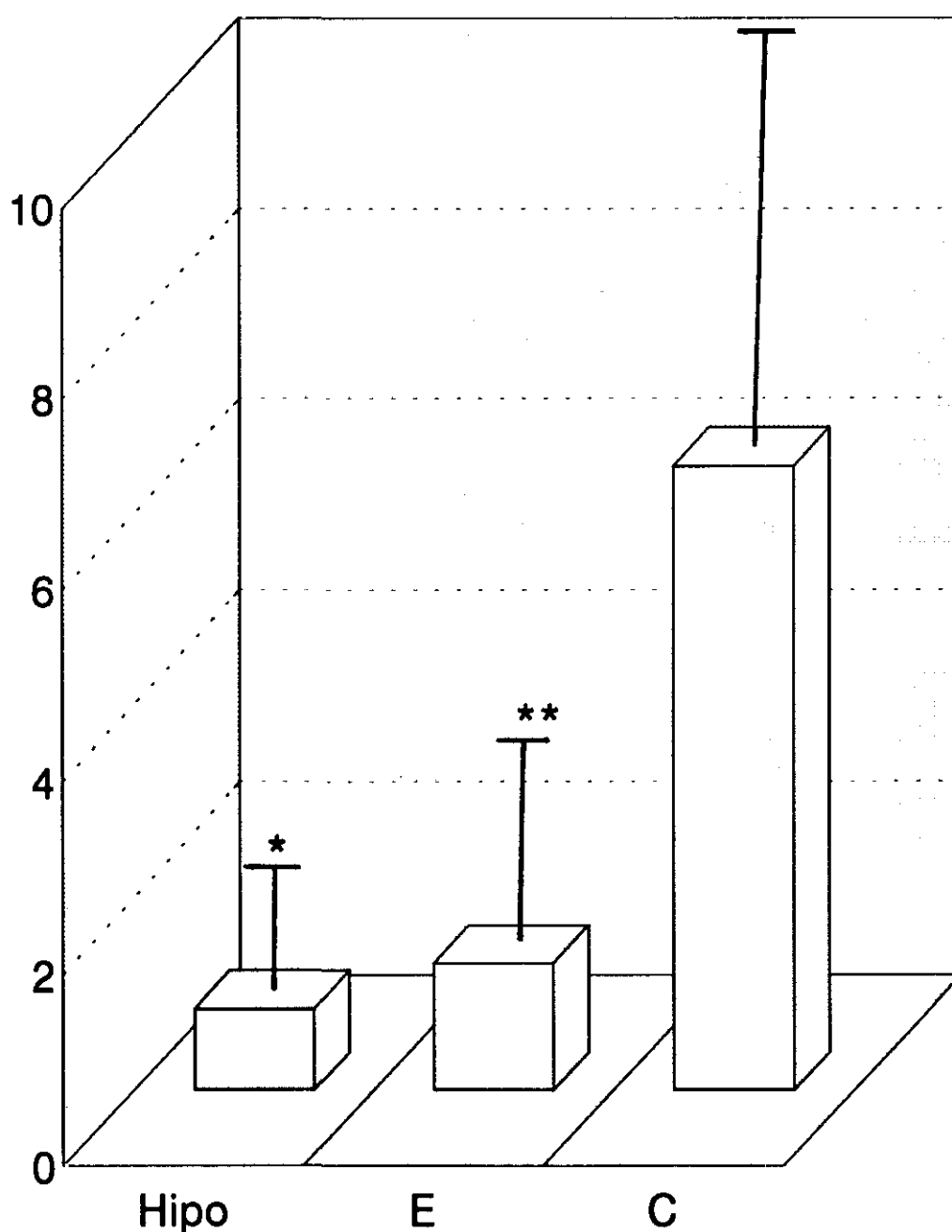


H= Hipertiroides E= Eutiroideos C= Controles

SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN EL HIPOTIROIDISMO

Comparación entre los hipotiroideos antes y después del tratamiento y el grupo control
Gráfico nº 12

$$Si = (\mu cU/ml)^{-1} \min^{-1} \cdot 10^{-4}$$



Hipo= Hipotiroideos E= Eutiroideos C= Controles

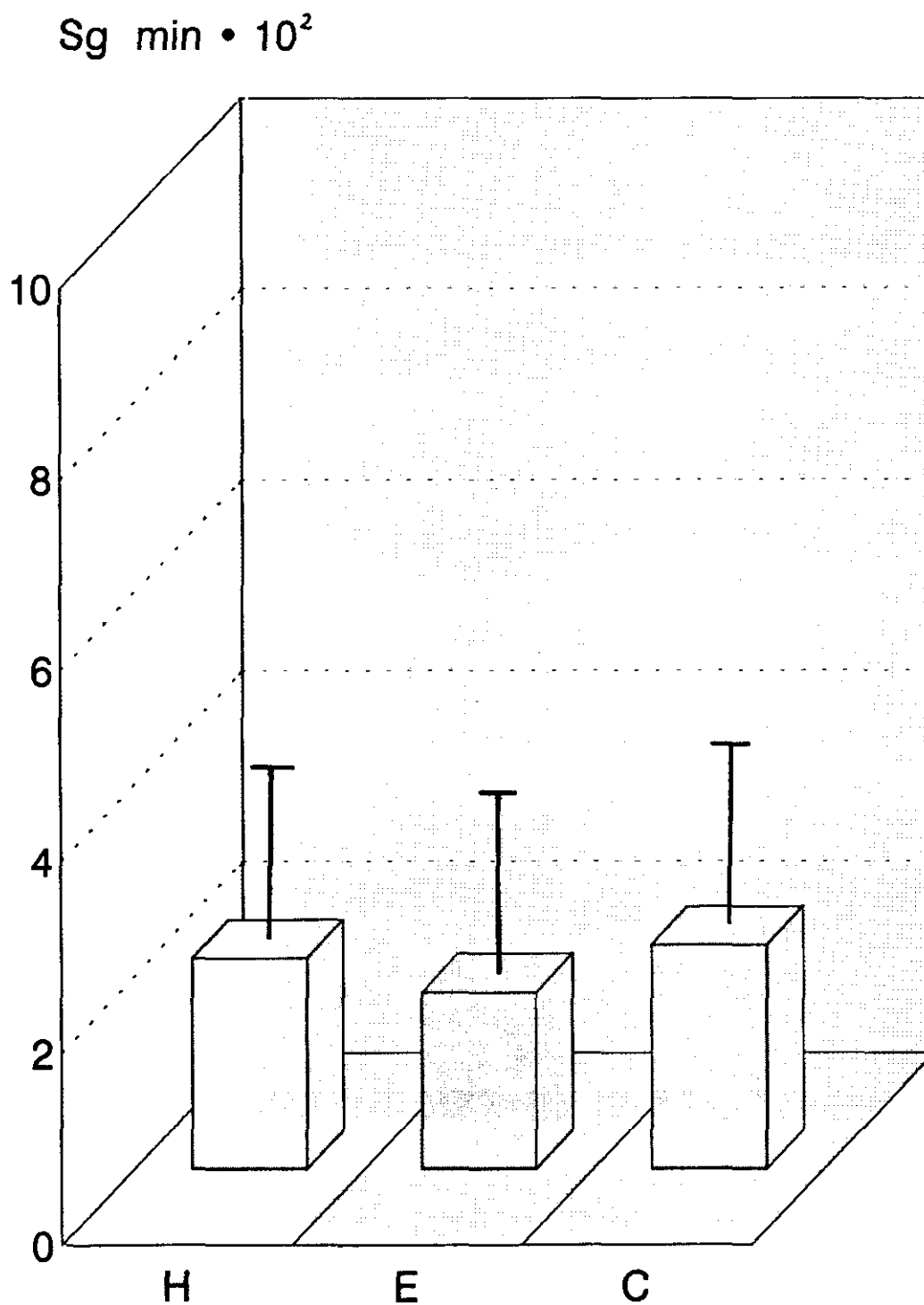
* $p < 0.001$, entre el grupo de hipotiroideos y el grupo control

** $p < 0.001$, entre el grupo de hipotiroideos después del tratamiento y el grupo control

SENSIBILIDAD A LA GLUCOSA EN EL HIPOTIROIDISMO

Comparación entre los hipotiroides antes y después del tratamiento y los controles

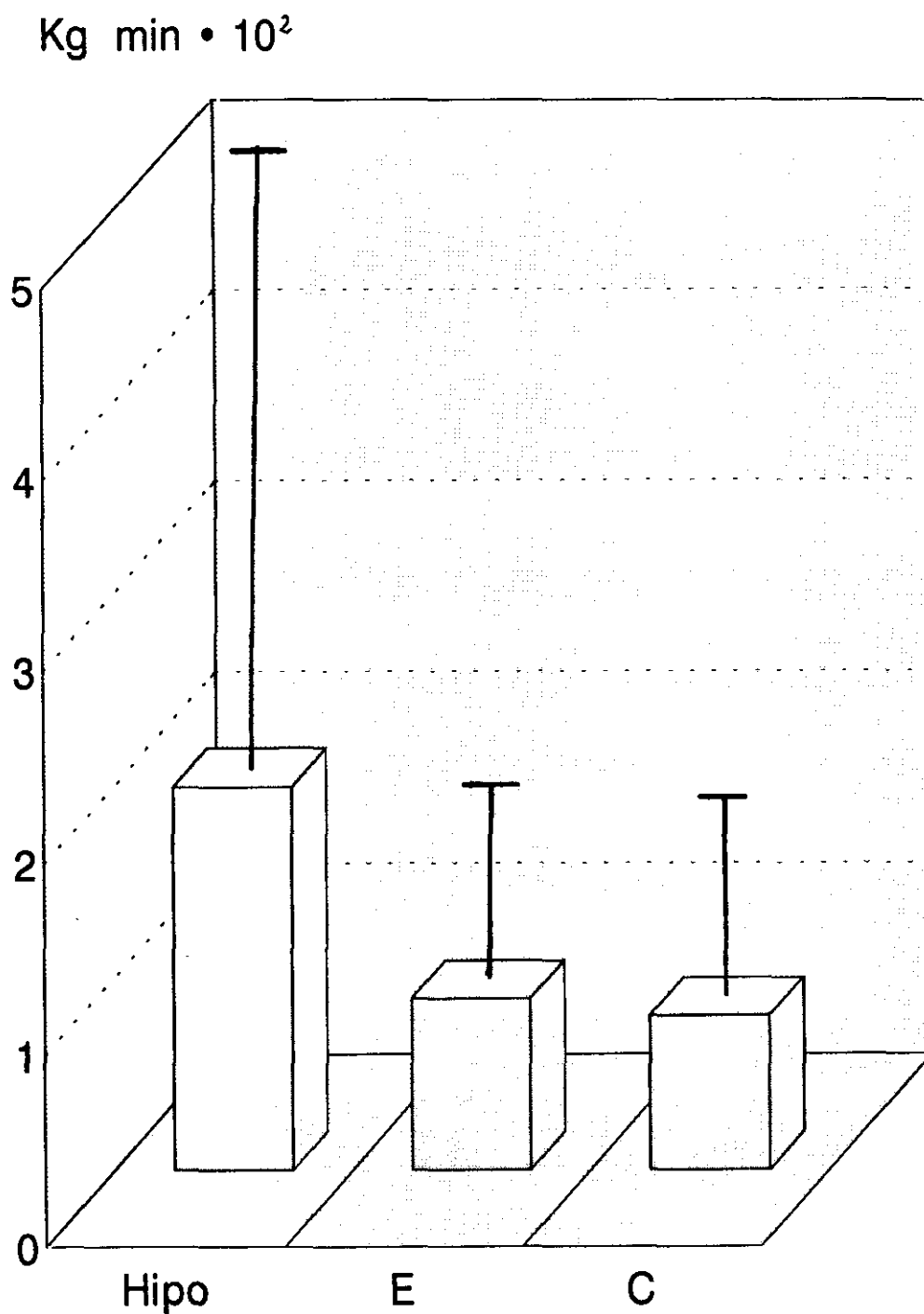
Gráfico nº 13



Hipo= Hipotiroides E= Eutiroides C= Controles

CONSTANTE DE DESAPARICION DE LA GLUCOSA EN EL HIPOTIROIDISMO

Comparación entre los hipotiroideos antes y después del tratamiento y el grupo control
Gráfico nº 14



Hipo= Hipotiroideos E= Eutiroideos C= Controles

4.5. Correlaciones:

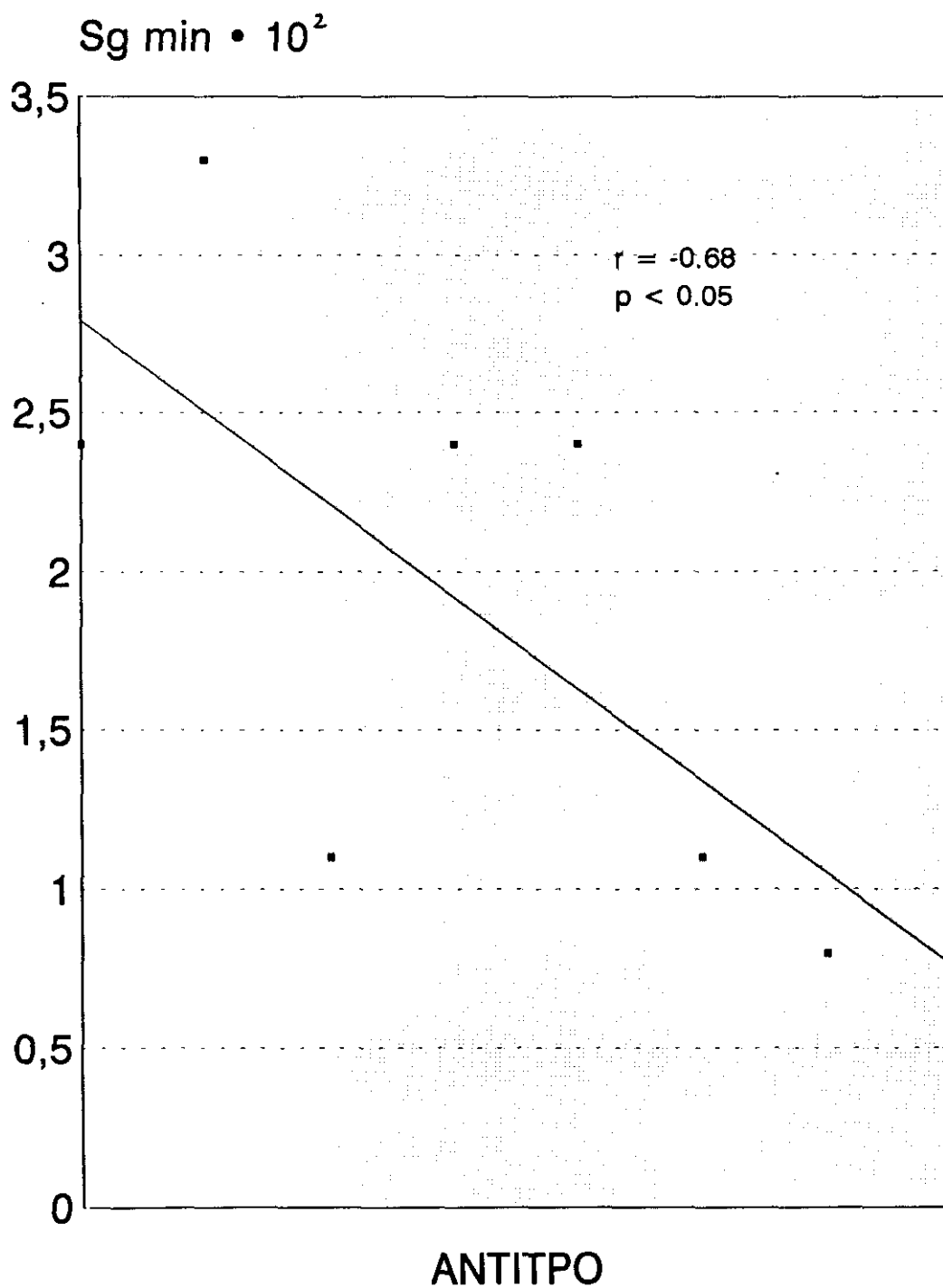
1) Correlación entre las hormonas tiroideas y anticuerpos con los parámetros del FSIVGTT:

En el grupo de pacientes hipertiroideos no se encuentra ninguna asociación entre los niveles de TSH, T4libre ni T3 con el resto de los parámetros del FSIVGTT. Con respecto a los TBII y anticuerpos anti-Tg tampoco existe asociación alguna con los demás parámetros. Sí existe una asociación inversa entre los niveles de anticuerpos antitioperoxidasa (anti-TPO) y la sensibilidad a la glucosa ($r = -0.68$, $p < 0.05$) (gráfico nº 15). Este dato resulta de difícil interpretación, ya que como anteriormente se describe, no hay diferencias estadísticamente significativas entre la Sg de los sujetos hipertiroideos y los controles.

ANTI-TPO y Sg

Asociación entre los anticuerpos anti-TPO y sensibilidad a la glucosa ($r = -0.68$, $p < 0.05$)

Gráfico nº 15

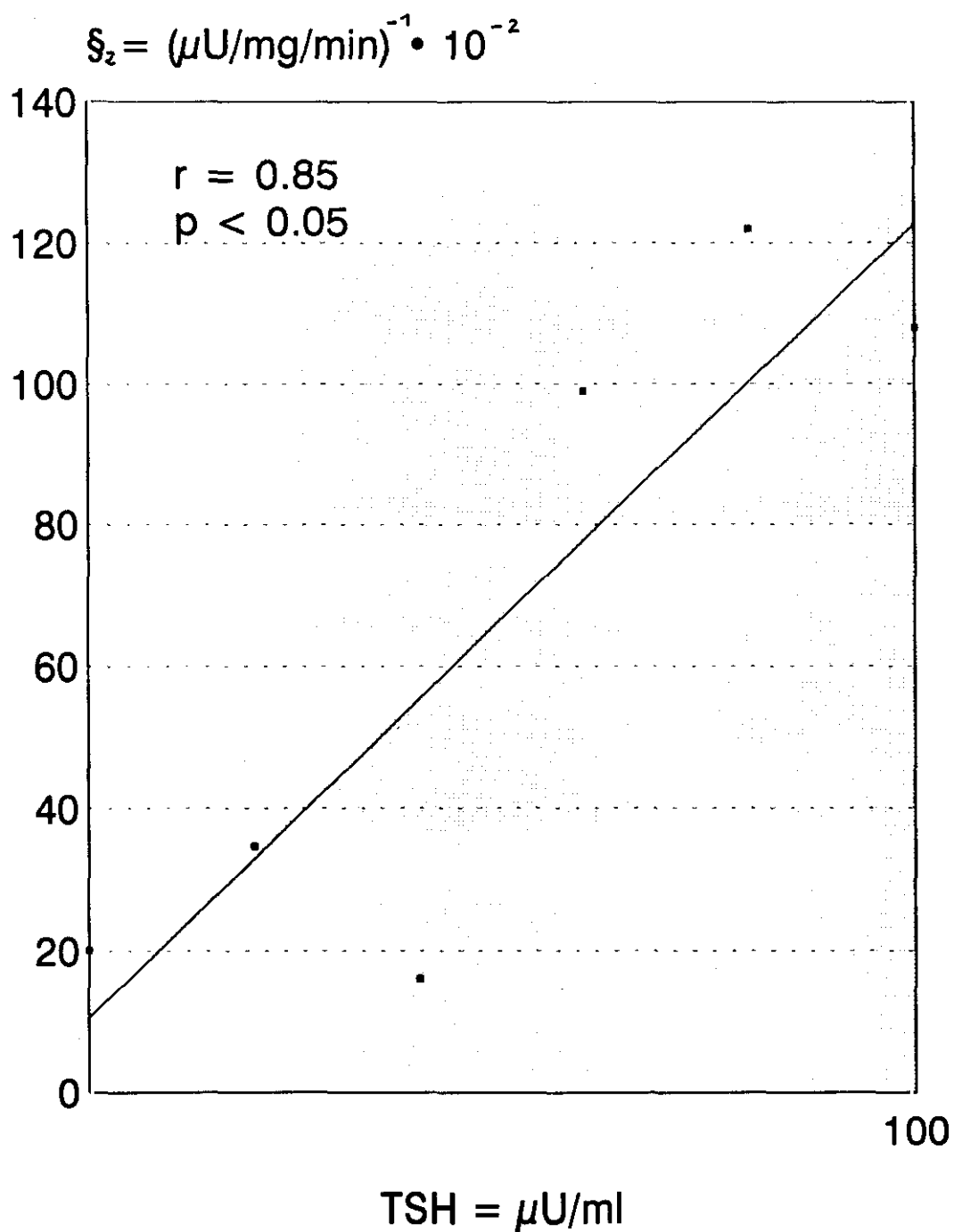


En el grupo de pacientes hipotiroideos existe una asociación directa entre la §_2 y los niveles de TSH ($r = 0.85$, $p < 0.05$), por lo que a mayor grado de hipotiroidismo mayor hipersecreción de insulina. Existe también una asociación inversa inversa entre los niveles de T4 libre y la §_2 ($r = -0.95$, $p < 0.05$), que supone lo mismo que lo anterior: a mayor grado de hipotiroidismo (TSH más alta y T4 libre más baja), mayor hiperinsulinemia (gráficos nº 16 y 17).

TSH Y SEGUNDA FASE DE SECRECIÓN DE INSULINA EN HIPOTIROIDEOS

Asociación directa entre TSH y \dot{S}_2 en pacientes hipotiroideos ($r = 0,85$, $p < 0.05$)

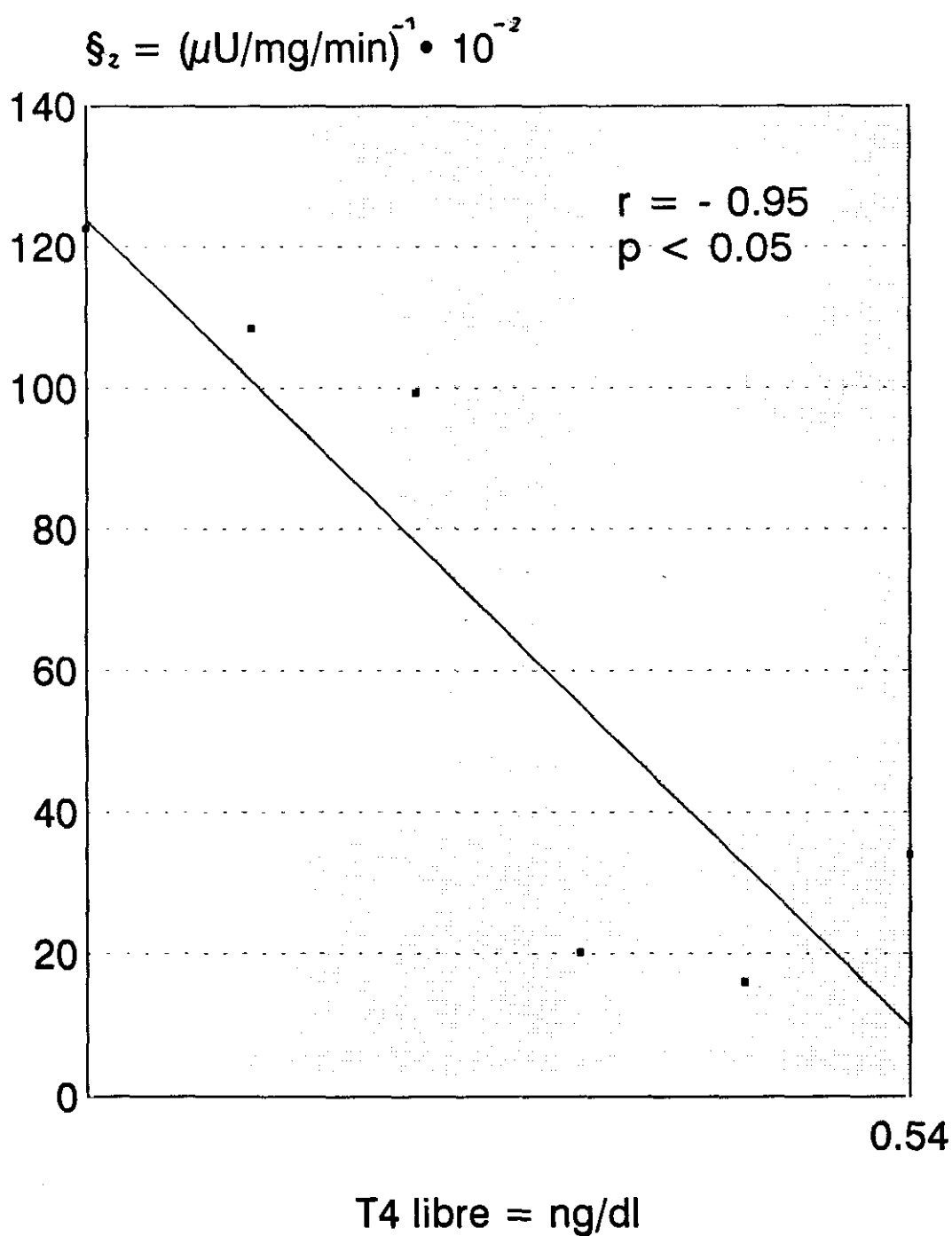
Gráfico nº 16



T4 LIBRE Y SEGUNDA FASE DE SECRECION DE INSULINA EN HIPOTIROIDEOS

Asociación inversa entre T4 libre y \dot{S}_2 en pacientes hipotiroideos ($r = -0.95$, $p < 0.05$)

Gráfico nº 17



2) Correlaciones entre los diversos parámetros del FSIVGTT:

Si tomamos a todos los pacientes como grupo se encuentran las siguientes correlaciones:

- **La sensibilidad a la insulina (Si)** se asocia de forma inversa con los niveles de glucemia basales (G_0) ($r = -0.42$, $p < 0.05$), insulinemia basal (I_0) ($r = -0.62$, $p < 0.05$), $\$1$ ($r = -0.40$, $p < 0.05$) y $\$2$ ($r = -0.50$, $p < 0.05$); lo que indica que a mayores niveles de glucemia e insulinemias basales y mayores picos de secreción pancreática de insulina, existe una menor sensibilidad a la insulina y viceversa.

- **La sensibilidad a la glucosa (Sg)** se asocia de forma inversa con los niveles de glucemia basal ($r = -0.42$, $p < 0.05$).

- **La constante de desaparición de la glucosa (Kg)** se asocia de forma directa con la $\$1$ ($r = 0.86$, $p < 0.05$). Esto podría significar que la hiperinsulinemia es un mecanismo compensador en los sujetos con resistencia a la insulina, con el fin de mantener las cifras de glucosa.

Estos datos están representados en la tabla nº X

Tabla X : Asociación entre los distintos parámetros del FSIVGTT

$p < 0.05$	G_0	I_0	$\$1$	$\$2$
Si	$r = - 0.42$	$r = - 0.62$	$r = - 0.40$	$r = - 0.50$
Sg	$r = - 0.42$	-	-	-
Kg	-	-	$r = 0.86$	-

3) Correlaciones entre los datos clínicos y los parámetros del MMAg

En el análisis de correlaciones se encuentra una asociación lineal inversa entre la edad de los pacientes y la sensibilidad a la insulina ($r = -0.48$, $p < 0.05$), lo que coincide con otros estudios publicados anteriormente. En el grupo de pacientes hipertiroides existe además una asociación debilmente positiva entre la edad y la segunda fase de secreción de insulina ($\$_2$) ($r = 0.40$, $p < 0.05$).

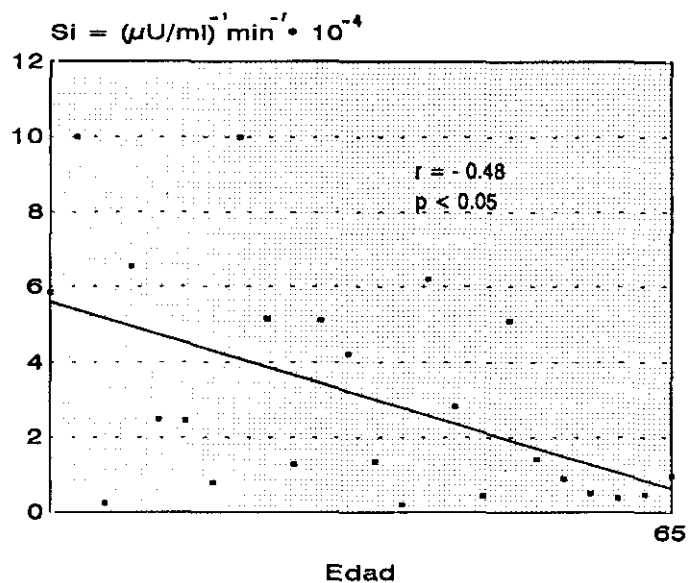
La variable del IMC se asocia de forma directa con la primera fase de secreción de insulina ($\$_1$) ($r = 0.42$, $p < 0.05$), lo que indica que a mayor IMC existe mayor secreción de insulina; datos que se asemejan a los de otros estudios.

Las cifras de TAS y TAD presentan asociación directa con las de Insulinemia basal, tomando a todos los pacientes como único grupo; a pesar de que ninguno de los pacientes eran hipertensos (TAS: $r = 0.48$; TAD: $r = 0.42$, $p < 0.05$). Estos datos están representados en los gráficos nº 18, 19, 20 y 21.

EDAD Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA

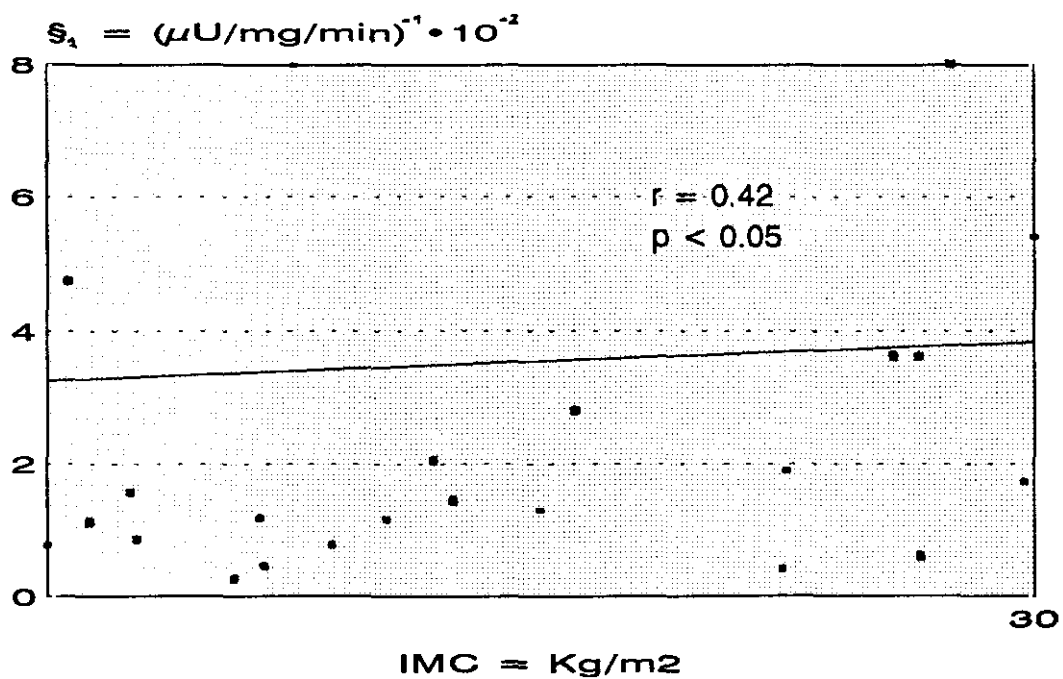
101

Asociación inversa entre la edad y la sensibilidad a la insulina ($r = -0.48$, $p < 0.05$)
Gráfico nº 18



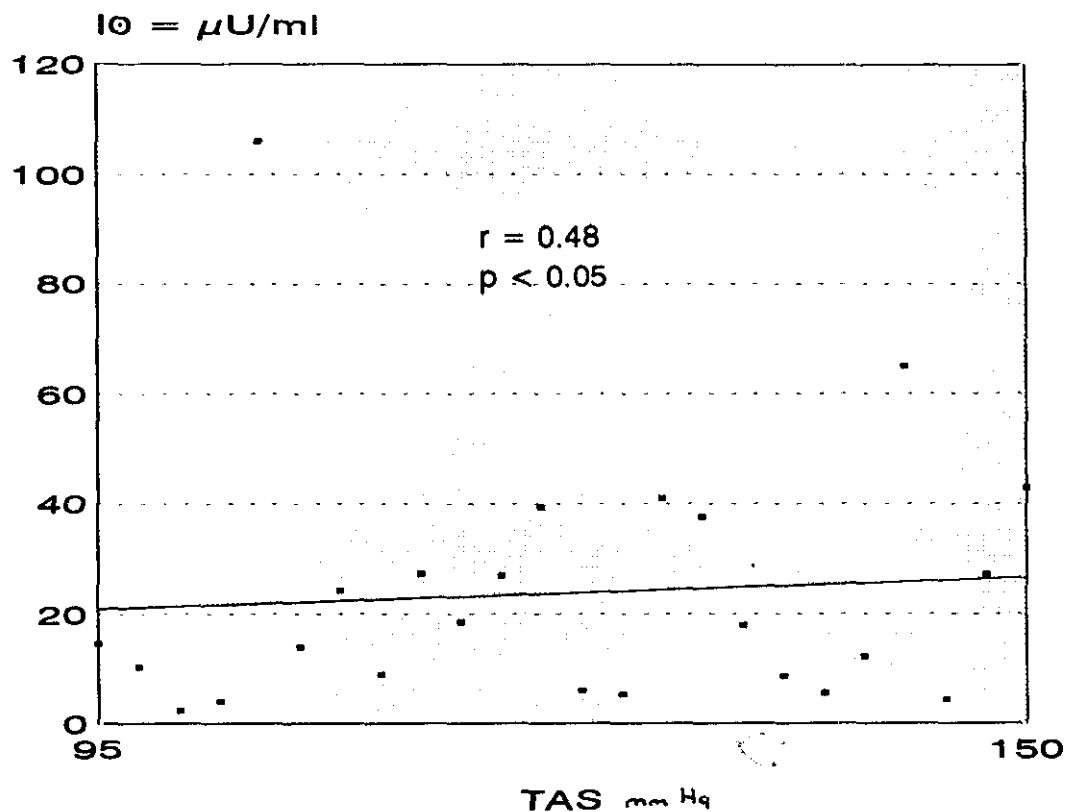
IMC y S_1

Asociación entre Índice de Masa Corporal y Primera fase de secreción de insulina ($r = 0.42$, $p < 0.05$)
Gráfico nº 19



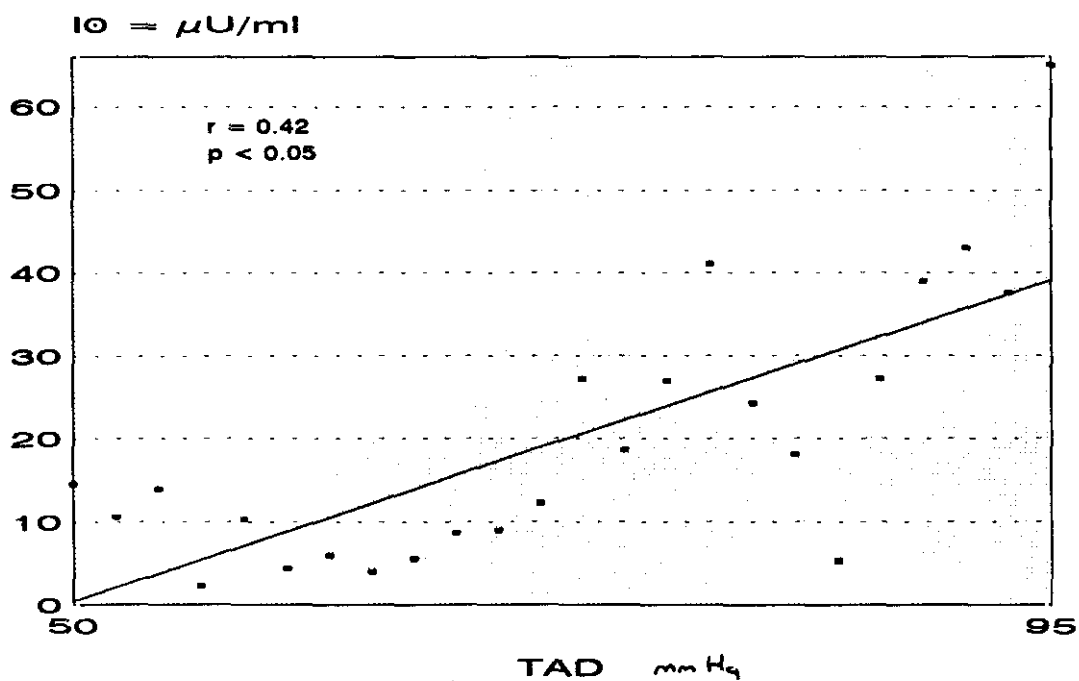
TAS e Insulinemia basal

Asociación entre la TAS y la Insulinemia basal ($r = 0.48$, $p < 0.05$)
Gráfico nº 20



TAD e Insulinemia basal

Asociación entre TAD e Insulinemia basal ($r = 0.42$, $p < 0.05$)
Gráfico nº 21



5. DISCUSION:

La finalidad primordial de este estudio es intentar explicar las posibles interacciones entre la glucosa y la insulina en pacientes con hipertiroidismo e hipotiroidismo, a través de los distintos parámetros extraídos de los FSIVGTT: la sensibilidad a la insulina (S_i), la sensibilidad a la glucosa (S_g) y las dos fases de secreción pancreática de insulina ($\$_1$ y $\$_2$). Aunque existen múltiples estudios sobre las cinéticas de la glucosa y la insulina en el hipertiroidismo, los datos que aportan son a menudo contradictorios, sobre todo los estudios que emplean las técnicas del clamp. En cuanto al hipotiroidismo, prácticamente no existen datos publicados sobre las cinéticas de la glucosa e insulina.

5.1) HIPERTIROIDISMO Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA:

Desde hace décadas se ha investigado en las alteraciones del metabolismo de la glucosa en los paciente hipertiroides, intentando profundizar en las causas de la tendencia a la intolerancia hidrocarbonada descrita en estos pacientes.

La mayoría de los estudios realizados sobre el metabolismo hepático de la glucosa en el hipertiroidismo coinciden en los siguientes puntos:

- 1) Existe un aumento de la producción hepática de glucosa.
- 2) Existe un aumento de la gluconeogénesis hepática.
- 3) El efecto inhibidor de la insulina en la producción hepática de glucosa está disminuido.

Los primeros estudios utilizando infusión de glucosa marcada con isótopos, publicados por Sandler, en pacientes con hipertiroidismo inducido farmacológicamente, indican que existe un claro aumento de la producción hepática de glucosa en estos sujetos, que se explican por un aumento paralelo de la captación de precursores de la gluconeogénesis. Además existe un aumento de la captación de glucosa por el tejido muscular ⁽⁹²⁾.

Laville y cols. utilizando técnicas similares, con infusión de glucosa marcada con isótopos e infusión de insulina, encuentran también un aumento de la PHG y una disminución de la inhibición de dicha PHG por la insulina ⁽⁹³⁾.

Unos años más tarde, Wennlund y cols. publican un estudio sobre la PHG y el balance esplácnico de glucosa, cateterizando las venas hepáticas en sujetos con hipertiroidismo por enfermedad de Graves, estudiando también la captación de los precursores de la gluconeogénesis. Encuentran también una captación aumentada de los precursores de la gluconeogénesis, un aumento de la PHG y una disminución del efecto inhibidor de la glucosa por la insulina. La captación de glucosa por los tejidos extraesplácnicos es normal en este estudio. Sugieren que estos hallazgos pueden ser debidos a un aumento de los ciclos fútiles de la glucosa en el hígado, como un mecanismo de aumento del consumo de oxígeno en el hipertiroidismo ⁽⁹⁴⁾.

Otro estudio posterior, mediante técnicas similares en pacientes con hipertiroidismo, que estudian la PHG y la fosforilación de la glucosa, demuestra un aumento de la PHG y de la fosforilación de la glucosa, lo que sugiere que en el aumento de la PHG puede jugar un papel importante el aumento de la actividad de la glucokinasa y la glucosa-6-fosfatasa ⁽⁹⁵⁾.

Los primeros estudios realizados con técnicas de clamp mostraron resultados discordantes con respecto a los parámetros de resistencia periférica a la insulina. La mayoría de los estudios más recientes, con mayor

número de pacientes y con la mejoría de las técnicas, demuestran que en los pacientes con hipertiroidismo la sensibilidad a la insulina está disminuída en estos pacientes.

Mediante técnicas de calorimetría indirecta combinada con el CEH, Randin y cols. estudiaron la vías metabólicas periféricas de la glucosa. Estudios previos demostraron que en el hipertiroidismo existía un aumento de oxidación de los lípidos en los tejidos, con un aumento de los FFA, que competirían sobre todo a nivel muscular con la captación de la glucosa. En este estudio no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los hipertiroides y el grupo control en los valores de insulinemia basales, en el "estadio metabólico estable" ("steady-state") de glucosa ni de insulina, ni en el índice de sensibilidad a la insulina. Encuentran un aumento de oxidación de los FFA y de la glucosa, con una disminución de la vía no oxidativa de la glucosa ⁽⁹⁷⁾.

Un estudio posterior en pacientes con hipertiroidismo inducido farmacológicamente (aplicando un test de sobrecarga oral a la glucosa, test de tolerancia iv. y técnicas de clamp euglucémico hiperinsulinémico y clamp hiperglucémico) mostraba que no existían cambios en las glucemias ni en las insulinemias basales y tras sobrecarga oral o intravenosa de glucosa, aunque sí una disminución de la pendiente de descenso de la glucosa. En cuanto a los estudios con clamp, no observaron alteraciones en el valor M ni en el índice de sensibilidad a la insulina en el clamp euglucémico, pero sí una disminución clara de dichos parámetros durante el clamp hiperglucémico. Los autores sugieren que durante la euglucemia la sensibilidad a la insulina puede ser normal o no, dependiendo de las cifras de hormonas tiroideas. El fenómeno de desregulación de los receptores insulínicos ("down-regulation") puede estar compensado por un efecto directo de las hormonas tiroideas a nivel post-receptor. Durante la hiperglucemia, existe una disminución clara de la

sensibilidad a la insulina debida a una posible desregulación de receptores producida por la propia glucosa o bien por una limitación de la capacidad del metabolismo oxidativo de la glucosa ⁽⁷¹⁾.

Estudios más recientes, publicados por Jap TS y cols. coinciden en los siguientes datos:

- 1) Intolerancia a la glucosa en los pacientes hipertiroideos.
- 2) Hiperinsulinemia basal que se normaliza tras el tratamiento con antitiroideos
- 3) Disminución de la sensibilidad a la insulina (valor M e índice de Si que tiende a normalizarse cuando los pacientes alcanzan el estado eutiroideo ⁽⁹⁸⁾.

En conclusión, aunque la mayoría de los estudios con la técnica del clamp apuntan a que en el hipertiroidismo existe resistencia a la insulina, existen datos muy dispares, probablemente por las variaciones en los protocolos experimentales, o bien por que el CEH no sea al mejor método de estudio en este tipo de pacientes, ya que no discrimina entre la Si y la Sg.

En los últimos años se han hecho varios estudios de unión insulina-receptor "in vitro", en células de animales o en células y cultivos celulares de humanos. Los resultados difieren según el tipo de célula y según los protocolos experimentales empleados.

Los estudios en eritrocitos muestran que no existen alteraciones en el nº de receptores, pero sí en la afinidad por la insulina ^(71, 114). En monocitos y linfocitos-T cultivados con mitógenos existe además de una disminución del número, una disminución de la actividad ⁽⁷¹⁾. En un estudio con cultivos de hepatocitos de rata se observó una disminución de la actividad tirosinkinasa al añadirles T4, demostrando que la influencia de las hormonas tiroideas en la unión insulina-receptor podría situarse a nivel post-receptor de insulina

Las diferencias encontradas en los distintos estudios podrían deberse a las diferencias de preparación de las células o de los cultivos, o bien que las distintas células tienen distintas sensibilidades a la acción de las hormonas tiroideas.

El único estudio publicado de sensibilidad a la insulina en pacientes hipertiroides utilizando el FSIVGTT y aplicando el Modelo Mínimo de Bergman ha sido realizado por Pestell y Alford⁽⁹⁹⁾. Estos autores estudiaron la cinética de la glucosa en 7 pacientes con hipertiroidismo primario por enfermedad de Graves, además de el glucagón, adrenalina, noradrenalina y FFA basales antes del tratamiento y al menos dos semanas después, cuando los pacientes estaban eutiroides. Encontraron los siguientes hallazgos:

- 1) No encontraron diferencias en los valores basales de glucosa, glucagón, péptido C y catecolaminas.
- 2) Hiperinsulinemia basal en el grupo de los hipertiroides que tiende a normalizarse después del tratamiento.
- 3) Aumento de los FFA basales en hipertiroides, que disminuyen al alcanzar el eutiroidismo.
- 4) La Kg (índice de tolerancia a la glucosa) estaba disminuida y se normalizaba con el tratamiento.
- 5) La primera y segunda fases de secreción de insulina estaban más altas en el grupo de los pacientes hipertiroides antes y después del tratamiento, comparando con el grupo control.
- 6) En la Sg no existían diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.
- 7) La Si estaba claramente disminuida en los pacientes hipertiroides y se normalizaba al alcanzar el estado de eutiroidismo.

En resumen los resultados de este estudio indican que en el hipertiroidismo la tolerancia a la glucosa está disminuída a causa de una disminución de la Si, y ambos factores tienden a normalizarse con el estado de eutiroidismo. El incremento compensatorio de la secreción de insulina observado durante la fase tóxica fracasa para mantener la tolerancia a la glucosa normal, pero cuando el paciente está eutiroides, la hiperinsulinemia persistente se acompaña de tolerancia a la glucosa normal. Aunque los mecanismos subyacentes no están claros, parece que el aumento de los FFA juegan un papel parcial, junto con una posible acción directa de las hormonas tiroideas a distintos niveles del metabolismo y transporte de la glucosa y en la interacción insulina-receptor.

En nuestro estudio el dato más importante en el grupo de pacientes hipertiroides es la clara **disminución de la sensibilidad a la insulina** con respecto al grupo control . Se confirman así algunos de los resultados de Alford, aunque con la diferencia de que la Si no llega a normalizarse en los pacientes después de dos meses de tratamiento. Aunque la Si no se normalice, sí mejora, lo que parece indicar que existe una tendencia a la normalización de la insulinoresistencia. Es posible que al cabo de los meses la Si se normalice del todo, pero existe la posibilidad que algunos pacientes hipertiroides persistan con disminución de la Si, lo que implicaría que estos sujetos presentarían riesgo de desarrollar en un futuro patologías relacionadas con la resistencia a la insulina : intolerancia hidrocarbonada, DMNID, HTA... Sería muy interesante repetir todas las pruebas cuando los pacientes hayan completado el año de tratamiento y estén en fase de remisión de la enfermedad de Graves.

No encontramos diferencias en la Sg de los pacientes hipertiroides antes y después del tratamiento y el grupo control, lo cual coincide con los

hallazgos encontrados por Alford.

Las cifras de **insulinemia basal** están más elevadas en los pacientes hipertiroideos , así como las cifras de **glucemia basal**, aunque en este caso sólo con diferencias "casi significativas" . Desde hace décadas se observó un aumento de la glucemia e insulinemia basales y tras SOG en los hipertiroideos, que se normalizaban al alcanzar dichos sujetos el eutiroidismo. Estudios iniciales con CEH no encontraron elevaciones en la insulinemia basal, pero posteriores estudios coinciden en la existencia de hiperinsulinemia en el hipertiroidismo, tanto en pacientes con enfermedad de Graves como en el hipertiroidismo inducido de forma farmacológica. En el estudio de Alford no existen diferencias entre los niveles de glucemia basal y sí aparecen entre los niveles de insulinemia, demostrando que existe hiperinsulinemia basal en el hipertiroidismo, que persiste al alcanzar los sujetos el estado eutiroidico. Los datos de nuestro estudio apoyan los de otros muchos y además demuestran que la hiperinsulinemia persiste, sin ninguna evidencia de que tienda a normalizarse tras dos meses de tratamiento. Podemos intuir o bien que se necesita más tiempo de eutiroidismo para normalizar los niveles de insulinemia, o que estos sujetos permanecen con hiperinsulinemia de forma indefinida, lo cual llevaría como en el caso anterior a considerarlos como sujetos de riesgo de determinadas patologías que conferirían al hipertiroidismo un caracter de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Con respecto a los resultados de **las fases de secreción pancreática de secreción de insulina**, se observan diferencias estadísticamente significativas en la $\$_1$ entre los hipertiroideos y el grupo control, diferencias que persisten cuando los pacientes alcanzan el eutiroidismo a los dos meses del tratamiento. No se observan diferencias estadísticamente significativas en la $\$_2$.

Comparando los datos de este estudio con los del estudio de Alford existen algunas diferencias importantes. En sus pacientes además de aumento de la $\$_1$, existe un aumento de la $\$_2$ y una disminución de la Kg. Esto sugiere que la disminución inicial de la Si produce un aumento compensador de la secreción pancreática de insulina, que no logra mantener la tolerancia a la glucosa en límites normales. Cuando la sensibilidad a la insulina aumenta con el eutiroidismo, la persistencia de la hipersecreción insulínica consigue normalizar la tolerancia a la glucosa.

En nuestros pacientes, aunque existe una tendencia al aumento de las dos fases de secreción, sólo es posible demostrar un aumento de la $\$_1$. Esto coincide con los datos de un estudio de Bergman en el que se demuestra que en los pacientes con Si más bajas el mecanismo compensador del páncreas depende más de la $\$_1$ (110) (el grupo de hipertiroideos de nuestro estudio presenta valores medios de Si más bajos que los del estudio de Alford, lo que podría explicar que solo estuviese elevada la $\$_1$).

Por otro parte, la Kg de los hipertiroideos de este estudio no presentó diferencias estadísticas con la Kg del grupo control. Tengo que puntualizar que la Kg de este estudio no se corresponde con la del MM descrito inicialmente por Bergman, y no se puede comparar con las Kg de otros estudios, como el de Alford. En el MM modificado por la infusión de insulina se calcula como el log. de la pendiente de la curva de la glucemia desde el minuto 8 al 18. Sus valores son menores que los de la Kg del MM no modificado, en el que se calcula como el log. de la pendiente de la curva de la glucemia entre los minutos 10 y 40. Sin embargo se observa que la Kg de los hipertiroideos mejora cuando los pacientes llevan dos meses de tratamiento. Este dato podría relacionarse con la disminución de las cifras de glucemia basal cuando los pacientes están eutiroides, y ambos en conjunto sugieren que los pacientes hipertiroides mejoran su tolerancia a la glucosa

cuando se hacen eutiroides.

En conclusión, se demuestra que en el hipertiroidismo primario de origen autoinmune existe una disminución importante de la sensibilidad a la insulina que se acompaña de hiperinsulinemia basal y aumento sobre todo de la primera fase de secreción pancreática de insulina. Esto se acompaña de una tendencia a la intolerancia a la glucosa. A los dos meses del tratamiento la sensibilidad a la insulina mejora, pero no se normaliza por completo. La hiperinsulinemia persistente probablemente contribuya a la mejoría de la tolerancia a la glucosa en esta fase del tratamiento. No sabemos cuanto tiempo puede persistir la hiperinsulinemia y la insulinoresistencia en este grupo de pacientes.

La persistencia de las alteraciones de los parámetros de la cinética de la glucosa e insulina en los sujetos con enfermedad de Graves, a pesar de normalizar los niveles hormonales tras dos meses de tratamiento, sugiere que las acciones directa o indirectas de las hormonas tiroideas en el metabolismo de los carbohidratos persisten durante un tiempo.

En cuanto a la asociación de las alteraciones de los parámetros de la glucosa e insulina con los niveles de hormonas tiroideas y anticuerpos antimicrosomales y antirreceptor de TSH no existen muchos datos publicados en la literatura. Custro y cols. encontraron una asociación positiva entre los niveles de T4 libre y T3 libre y los niveles de péptido C basal, sugiriendo que la hiperinsulinemia en estos pacientes puede ser debida a un efecto directo de la hormonas tiroideas ⁽¹¹¹⁾. En este estudio no se encontraron asociaciones entre los niveles de T4 libre, T3 ni TSH y los distintos parámetros de la cinética de la glucosa e insulina. Probablemente se deba a

que las alteraciones en la Si y Sg dependan de otros factores, además del efecto directo de las hormonas tiroideas. No se encontró asociación entre los TBII con los diversos parámetros, pero sí una asociación inversa entre la Sg y los niveles de Anti-TPO ($r = -0.68$, $p < 0.05$). Este dato es de difícil interpretación, ya que en cuanto a la Sg no existen diferencias estadísticas, aunque tiende a estar más baja que en los controles. Los fenómenos de autoinmunidad en los tejidos podrían alterar alguno de los mecanismos implicados en el transporte de glucosa, produciendo alteraciones en la Sensibilidad a la glucosa, aunque en estos pacientes dichas alteraciones serían mínimas.

5.2. HIPOTIROIDISMO Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA:

Existen pocos estudios sobre el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en el hipotiroidismo. La mayoría se han llevado a cabo en animales, utilizando técnicas de unión de insulina marcada a receptores.

A pesar de que en el hipotiroidismo puede hacer disminuir los requerimientos de insulina en los pacientes previamente diagnosticados de diabetes mellitus existen varias evidencias experimentales que en el hipotiroidismo existe una disminución de la sensibilidad a la insulina, al igual que en el hipertiroidismo.

En 1980, se publican dos estudios simultáneos sobre el metabolismo de la glucosa en adipocitos de ratas. En el primer estudio, en ratas de edad avanzada a la que se les indujo el hipotiroidismo con propiltiouracilo, se evidenció resistencia severa a la insulina ⁽¹¹²⁾. En el segundo estudio en ratas tiroidectomizadas en edad de crecimiento existía un aumento del

transporte de la glucosa y de la actividad lipogénica ⁽¹¹³⁾. Esto sugiere que las interacciones entre las hormonas tiroideas y la acción de la insulina son diferentes según la edad de crecimiento.

Existe un estudio reciente sobre el número y actividad de los transportadores de glucosa en adipocitos de ratas hipertiroideas e hipotiroideas. En ratas hipertiroideas se objetiva un aumento del número de transportadores GLUT4 en los adipocitos y un aumento de su actividad. En los adipocitos de ratas hipotiroideas existe una disminución importante del número de transportadores GLUT4 y GLUT1, pero el transporte de glucosa mediado por la insulina no está disminuido, lo que sugiere un aumento de la actividad funcional de los transportadores de glucosa. Además encuentran un aumento de la actividad de la tirosinkinasa del receptor de la insulina ⁽¹¹⁴⁾.

Los estudios en humanos sobre la acción de la insulina en adipocitos realizados por Arner y cols. en pacientes hipotiroideos demuestran una disminución de la respuesta de la insulina al transporte de glucosa y un aumento del número total de receptores de insulina en los adipocitos ⁽¹¹⁵⁾.

Estudios posteriores que investigan sobre la unión de insulina marcada con I^{125} a adipocitos y el transporte y oxidación de la glucosa por los adipocitos en pacientes hipotiroideos demuestran una disminución de la unión de la insulina a los receptores celulares. Las cantidades de insulina requeridas para el transporte y utilización de la glucosa en el adipocito son mayores, lo que demuestra resistencia celular a la acción de la insulina ⁽¹¹⁶⁾.

en los pacientes hipotiroideos de nuestro estudio se observa una clara **disminución de la sensibilidad a la insulina** que mejora cuando los pacientes son tratados y retornan a una función tiroidea normal. A pesar de todo la Si no llega a normalizarse a los dos meses de tratamiento. Estos pacientes presentan también claras elevaciones de la insulinemia basal y de la segunda

fase de secreción pancreática de insulina que persisten a pesar del eutiroidismo. Probablemente, la hiperinsulinemia sea un mecanismo compensatorio de la resistencia periférica a la insulina. Esta hiperinsulinemia conseguiría en estos pacientes mantener una tolerancia a la glucosa normal.

La existencia de resistencia a la insulina en el hipotiroidismo sugiere que hay una clara interacción entre las hormonas tiroideas y la acción de la insulina en los tejidos. En nuestro estudio se objetiva una asociación directa entre los niveles de TSH y la segunda fase de secreción de insulina sólo en los pacientes hipotiroideos ($r = 0.85$, $p < 0.05$), y una asociación inversa entre la T4 libre y la segunda fase de secreción de insulina ($r = -0.95$, $p < 0.05$), lo que sugiere la falta de acción de hormonas tiroideas en los tejidos es un mecanismo responsable de la resistencia a la insulina en estos pacientes. La persistencia de la disminución de la sensibilidad a la insulina en los pacientes hipotiroideos cuando alcanzan el estado eutiroides, nos hace pensar que además de las hormonas tiroideas existen otros factores que pueden influir en el transporte de la glucosa en los tejidos. Se ha descrito una disminución de la síntesis de IGF-II en estos pacientes, factor que podría tener una influencia fundamental en el transporte de glucosa no mediado por insulina (101, 102, 117) *

El hecho de que las alteraciones comentadas persistan, nos llevaría a pensar o bien que el restablecimiento completo del metabolismo de la glucosa se produce después de dos meses del tratamiento sustitutivo con tiroxina, o que estos pacientes permanecen de forma indefinida con resistencia a la insulina, lo que conllevaría a encuadrarlos en un grupo de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Sería interesante estudiar la cinética de la glucosa y la insulina en pacientes con hipotiroidismo subclínico, ya que si se confirman las alteraciones encontradas en este estudio con los hipotiroideos,

tendríamos una razón más para tratar a este grupo de pacientes.

5.3. ASOCIACIONES ENTRE DATOS CLINICOS Y CINETICA DE LA GLUCOSA:

En primer lugar observamos que existe una asociación inversa entre la edad y la Si, lo que coincide con estudios previamente publicados. Chen y Bergman publicaron en 1984 un estudio con técnicas de clamp en el que se pone de manifiesto el aumento de la resistencia a la insulina en sujetos mayores de 60 años comparándolo con jóvenes ⁽¹¹⁸⁾. Las diferencias que encuentran con la edad son independientes del grado de adiposidad que cabría esperar con los aumentos de la edad. Posteriormente se demostró mediante el FSI-VGTT una disminución progresiva de la Si con la edad ⁽¹¹⁹⁾. Podríamos pensar que en el presente estudio la edad influye en los resultados. Esto no es así porque los pacientes tienen edades similares en los tres grupos, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

El índice de masa corporal (IMC) no se asoció en este estudio con la Si. Existen múltiples estudios que relacionan la Si con la obesidad, por lo que desde hace años la resistencia a la insulina se considera un factor patogénico de la obesidad ⁽¹²⁰⁾. Más que el grado de obesidad, parece más importante la distribución de la grasa, ya que está demostrada una menor sensibilidad a la insulina en los sujetos con obesidad central o androide (índice cintura/cadera > 0.8). A los pacientes de este estudio se les realizó la medición del índice de cintura/cadera. Como ninguno de los pacientes eran obesos se desestimó la importancia de este índice. Si tomamos como un IMC < 30 para definir la obesidad (se considera entre 27-30, como sobrepeso, aunque para otros autores se considera obesidad grado I), en este estudio

no existían obesos, por lo que posiblemente por este motivo no se haya encontrado la asociación entre IMC y Si descrita por otros autores. A pesar de no existir en este estudio pacientes con $IMC > 30$, sí que se observa una asociación debilmente positiva entre el IMC y la primera fase de secreción de insulina I_{1st} . Esto podría reflejar un mecanismo compensatorio en algunos pacientes con sobrepeso que estarían iniciando resistencia periférica a la insulina.

Las cifras de TAS Y TAD presentan asociación positiva con la insulinemia basal, lo que como ocurre en otros estudios publicados anteriormente. La influencia de la hiperinsulinemia en la HTA se investigó inicialmente en diabéticos, comprobando que todos los diabéticos hipertensos eran hiperinsulinémicos e insulinoresistentes. Posteriormente Ferranini demostró que en la mayoría de los sujetos hipertensos existía también hiperinsulinemia ⁽⁴³⁾. Ferrari publicó un estudio posterior en familiares de primer grado de pacientes hipertensos que demuestra la existencia de insulinoresistencia de estos pacientes, aunque en grado menor que en los sujetos hipertensos ⁽¹⁵⁾. En nuestro estudio, a pesar de que todos los pacientes eran normotensos y no presentaban antecedentes familiares de primer grado de HTA, se observa una asociación positiva, aunque débil, con la insulinemia basal. Esto significaría que los individuos con mayor hiperinsulinemia basal tendrían cifras mayores de TAS y TAD, lo que estaría a favor de las teorías de la influencia de la hiperinsulinemia en la HTA (a través de diversos mecanismos: hiperactividad simpática, aumento de reabsorción de sodio por el túbulo renal, alteraciones en el transporte intracelular de calcio...). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las cifras de TA entre los grupos de hipotiroideos, hipertiroideos y el grupo control, por lo que la influencia de la hiperinsulinemia en la TA no depende del

hipertiroidismo ni del hipotiroidismo.

Aunque existen estudios de la influencia del sexo en la sensibilidad a la insulina, que apuntan a que existe una menor sensibilidad a la insulina en mujeres, se han llevado a cabo en grupos étnicos diferentes, y las diferencias encontradas no son importantes. En nuestro estudio dado que la mayoría de los pacientes eran mujeres no se analizaron los datos obtenidos.

5.4. ASOCIACIONES ENTRE LOS DISTINTOS PARAMETROS DE LA CINETICA DE LA GLUCOSA.

La sensibilidad a la insulina (Si) se asoció de forma inversa con los niveles de insulinemia basal ($r = -0.62$, $p < 0.05$) y con la segunda fase de secreción de insulina ($\$_2$) ($r = -0.50$) y de forma débil con la primera fase de secreción de insulina. La asociación entre Si y $\$_2$ fué descrita por Bergman en 1981 en pacientes obesos sin DMNID y fue posteriormente confirmada en otros estudios en pacientes no obesos ⁽¹¹⁸⁾. Esta asociación inversa representaría el antagonismo entre la acción de la insulina a nivel periférico y su secreción pancreática. Bergman describió que el producto entre los índices $Si \cdot \$_2$ (descrito como "factor de disposición") es igual a una constante, y equivaldría al índice de tolerancia a la glucosa (Kg). En alguno de sus estudios divide a los sujetos en grupos de "buena" o de "mala" tolerancia a la glucosa, según este índice. Este concepto de reciprocidad entre secreción y acción de la insulina ($\$_2$ y Si) fue sugerido en un estudio posterior realizado por Cousin y cols. en mujeres sanas y en mujeres con diabetes gestacional ⁽¹²¹⁾. Observaron que la Si disminuía a lo largo de la gestación y la $\$_2$ aumentaba de forma paralela sin evidenciarse cambios en la tolerancia la glucosa, o sea que el páncreas respondía con aumentos compensatorios de

la secreción insulínica para mantener la tolerancia a la glucosa normal. Buchanan demostró en diabéticas gestacionales que el producto de la $Si \cdot S_2$ es menor de lo normal, lo que indica que estas mujeres no son capaces de compensar la insulinoresistencia de la gestación con aumentos de la secreción de insulina por el páncreas, convirtiéndose en intolerantes a la glucosa₍₁₂₂₎. En un estudio prospectivo en Indios Pima se observó que los sujetos con el producto $Si \times S_2$ menor son los que posteriormente desarrollan intolerancia a hidratos de carbono₍₁₂₃₎. El producto $Si \times S_2$ queda entonces acuñado como un factor predictivo de desarrollo de intolerancia hidrocarbonada e insulinoresistencia.

La asociación inversa entre Si e **insulinemia basal** que aparece en este estudio fue también descrita por Bergman en sujetos obesos y no obesos, pero esta asociación se pierde en los sujetos con $Si > 3 \text{ min}^{-1} (\mu\text{U/ml})^{-1} \cdot 10^{-4}$ ₍₁₁₉₎. O sea que la I_0 podría ser un índice indirecto de insulinresistencia pero sólo en los sujetos con Si más bajas, por lo que no se deben usar las insulinemias basales como indicadores de resistencia a la insulina. En nuestro estudio, dicha asociación se pierde en los sujetos del grupo control, que son los que tiene las cifras más altas de Si , por lo que en líneas generales coincide con los datos de Bergman.

La sensibilidad a la glucosa ("efectividad de la glucosa"): S_g , como se ha explicado en la introducción, es un índice proporcionado por el MM que nos indica la sensibilidad a la glucosa de los tejidos a las propias concentraciones de glucosa independientemente de las concentraciones de insulina. Juega un papel primordial en la obesidad y en la DMNID. En este estudio la S_g se asocia debilmente de forma inversa con los valores de **glucemia basal** ($r = -0.42$, $p < 0.05$). Olefsky y cols. encontraron la asociación inversa entre S_g y glucemia basal en obesos y en diabéticos, apuntando que en estos sujetos la disminución de la S_g jugaba un papel primordial en la intolerancia a la

glucosa₍₂₅₎.

La constante de desaparición de la glucosa a la glucosa (K_g) se asocia de forma directa con la primera fase de secreción de insulina $\$1$ ($r= 0.86$, $P < 0.05$), como sucede en estudios de otros autores. La $\$1$ juega un papel importante en la tolerancia a la glucosa, sobre todo en sujetos obesos. En un estudio de Bergman se demuestra que la $\$1$ presenta una asociación directa más fuerte con la K_g en sujetos con mayor insulinresistencia, independientemente de la $\$2$ (119, 120).

En conclusión, a través de las relaciones entre los distintos parámetros del MMAG: $\$1$, $\$2$, Si y Sg es como mejor se puede comprender la cinética de la glucosa e insulina en determinados grupos de personas y de patologías y explicar las distintas alteraciones en la cinética de la glucosa.

6. CONCLUSIONES :

1. En los pacientes con hipertiroidismo primario de origen autoinmune está disminuía la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. Cuando estos pacientes alcanzan el estado eutiroides tras dos meses de tratamiento, la sensibilidad a la insulina mejora, pero no llega a normalizarse.

2. En los pacientes con hipertiroidismo primario de origen autoinmune existe además un aumento de la insulinemia basal y de la primera fase de secreción pancreática de insulina, que persiste a los dos meses de tratamiento. Probablemente este aumento sea debido a un mecanismo compensatorio del páncreas para vencer la resistencia periférica a la insulina.

3. En el hipertiroidismo primario de origen autoinmune no existe asociación entre la sensibilidad a la insulina y los niveles de hormonas tiroideas, anticuerpos antimicrosomales ni antirreceptor de TSH. Es posible que existan otros mecanismos implicados en la disminución de la sensibilidad a la insulina, además de la acción directa de las hormonas tiroideas, en la cinética de la glucosa.

4. En el hipotiroidismo primario de origen autoinmune existe una importante disminución de la sensibilidad a la insulina que mejora, pero no se normaliza, cuando los pacientes están eutiroides tras dos meses de tratamiento.

5. En los pacientes con hipotiroidismo primario de origen autoinmune se observa un aumento de la insulinemia basal y de la segunda fase de secreción pancreática de insulina, que persisten a los dos meses de tratamiento. Como en el grupo de pacientes anteriores, es posible que estas alteraciones sean debidas aun mecanismo compensador del páncreas para vencer la resistencia periférica a la insulina.

6. En los pacientes con hipotiroidismo primario de origen autoinmune existe una asociación directa entre la hiperinsulinemia y la disminución de la acción de las hormonas tiroideas.

7. BIBLIOGRAFIA:

1. Levin J. The effects of hormones on the absorptive, metabolic and digestive functions of the small intestine. *J Clin Endocrinol*, 45: 315-49. 1969.
2. Hollenbeck AR, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, 64: 1169-73. 1987.
3. Martin BC, Warran JH, Mosner B et al. Familiar clustering of insulin sensitivity. *Diabetes*, 41: 850-4. 1992.
4. Khan BB. Facilitative glucose transporters: regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. *J Clin Invest*, 89: 1367-74. 1992.
5. Moller DE, Flier JS. Insulin Resistance: mechanisms, syndromes and dysregulation in diabetes. *N Engl J Med*, 325: 938-9. 1991.
6. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G et al. Decrease effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese men: a novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest*, 85: 1844-52. 1990.
7. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G et al. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes*, 41: 1076-83. 1992.
8. Kolacynsky JW, Caro JF. Insulin-like Growth Factor-I therapy in Diabetes: physiology basis, clinical benefits and risks. *Ann Intern Med*, 120: 47-55.
9. Kolacynsky JW, Caro JF. Insulin-like Growth Factor-I therapy for diabetes Mellitus ?. *Diabetes Care*, 17: 92-6. 1994.
10. Zenobi PD. Insulin-Growth Factor-I improves glucose and lipids metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 89: 1908-13. 1992

11. Schoenle EJ, Healy DP. Recombinant human Insulin-Growth Factor-I reduces hyperglycemia in patients with extreme insulin resistance. *Diabetologia*, 34: 675-7. 1991.
12. Martin BC, Warram JH, Krolewsky AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-years follow-up study. *Lancet*, 340: 925-9. 1992.
13. Khan CR. Insulin resistance: a common feature of diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 315: 252-4. 1986.
14. Warran JH, Martin BC, Krolewsky AS et al. Slow glucose removal and hyperinsulinemia precede the development of diabetes mellitus in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*, 113: 909-15. 1990.
15. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipemia in individual with a hypertension parents. *Am J Med*, 91: 589-96. 1991.
16. Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS et al. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 72: 277-82. 1991.
17. Niederm C, Berger M, Stremmel W et al. Hyperinsulinemia in non-cirrhotic haemochromatosis: Impaired hepatic insulin degradation ?. *Diabetologia*, 26: 441-4. 1984.
18. Hudson AJ, Huff MW, Wrigth CG et al. The role of insulin resistance in the pathogenesis of myotonic muscular dystrophy. *Brain*, 110: 469-88. 1987.
19. De Fronzo RA, Bonnadonna RC, Ferranini P. Pathogenesis of NIDDM. A balance overview. *Diabetes Care*, 15: 318-68. 1992.
20. Lillioja S, Mott D, Spraul M et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of NIDDM: prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*, 329: 1988-92. 1993.

21. Harris MI, Klein R, Welsorn TA et al: Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care*, 14: 639-48. 1992
22. Fajans SS. Maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Review*, 5: 579-609. 1989.
23. Banerjy MA, Lebotvitz HE. Insulin sensitivity and insulin resistance variants in NIDDM. *Diabetes*, 38: 784-92. 1989.
24. Khan BB, Schulman GJ, De Fronzo RA et al. Normalization of glucose in diabetic rat with phlorizin treatment reverses insulin resistance glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression. *J Clin Invest*, 87: 561-70. 1991.
25. Olefsky JM. Insulin resistance and insulin action: an in vivo in vitro perspective. *Diabetes*, 30: 148-62. 1981.
26. Caro JF, Sirtin MK, Raja S et al. Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without NIDDM. *J Clin Invest*, 79: 1330-7. 1987.
27. Freidenberg GR, Reichert D, Olefsky JM et al. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in NIDDM: effect of weight loss. *J Clin Invest*, 82: 1398-1406. 1988.
28. Haffner SM, Karhapän P, Mykkänen L et al. Insulin resistance, body fat distribution and sex hormones in man. *Diabetes*, 43: 212-9. 1994.
29. Kissebach AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution. Relationship to NIDDM. *Diab Metab Reviews*, 5: 83-109. 1989.
30. Björntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis*, 10: 493-6. 1990.
31. Grunfeld B, Balzaret M, Romo M et al. Insulin resistance in offspring of hypertensive parents. *Hypertension*, 23 (Suppl): I12-I15. 1994.

32. Levy J, Zewel MB, Sowers JR et al. Role of cellular calcium metabolism in abnormal glucose metabolism and diabetic hypertension. *Am J Med*, 89 (Suppl 6A): 7S-16S. 1989.
33. Resnick LM. Hypertension and abnormal glucose homeostasis. Possible role of divalente ion metabolism. *Am J Med*, 87 (Suppl 6A): 17S-22S. 1989.
34. De Fronzo RA, Cooke CR, Andres R et al. The effect of insulin on renal handing of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest*, 55: 845-55. 1975.
35. Tsutu N, Nunoi K, Kodano T et al. Lack os association between blood pressure and insulin in patients with insulinoma. *Hypertension*, 8: 479-82. 1990.
36. Natali A, Buizigali G, Taddei G et al. Effects of insulin on hemodynamics and metabolism in humans forearm. *Diabetes*, 39: 490-500. 1990.
37. Barbieri RL, Makini A, Pandall RW et al. Insulin stimulates androgen acumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 62: 904-10. 1986.
38. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin resistance states. *Endocrine Rev*, 12: 3-13.1992.
39. Nader S, Charles MA, Sood MF et al. Serum androgens in hyperinsulinemic Pima Indian and obese Caucasian women and their response to short-term insulin infusion. *J Clin Endocrinol Invest*, 16: 403-6. 1993.
40. Adahihi EY, Resnick LM, D'Ercole AJ ey al. Insulin like Growth Factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocrine Rev*, 6: 400-20. 1985.
41. Dalhren E. Polycistis ovary syndrome and risk of myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 71: 599-605. 1992.

42. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37: 1992-6. 1988.
43. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*, 317: 350-7. 1987.
44. Castillo C, Bogardus C, Bergman RN. Interstitial insulin concentrations determine glucose uptake rates but not insulin resistance in lean and obese men. *J Clin Invest*, 93: 10-6. 1994.
45. King GL, Johnson SM. Receptor-mediated transport of insulin across endothelial cells. *Science*, 227: 1583-6. 1985.
46. Poulin RA, Steil G, Moore D et al. Dynamics of glucose production and uptake are more closely related to insulin in hindlimb lymph than thoracic duct lymph. *Diabetes*, 43: 180-90. 1994.
47. Lillioja S, Young AA, Culter CL et al. Skeletal muscle capillary and fiber are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest*, 80: 415-24. 1987.
48. Taylor SI, Cama A, Accili D et al. Molecular genetics of insulin resistant diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 73: 1158-63. 1991.
49. Moller DE, Cohen O, Yamaguchi et al. Prevalence of mutations in the insulin receptor gene in subjects with features of type A syndrome of insulin resistance. *Diabetes*, 43: 247-55. 1994.
50. Hagino H, Shin K, Yokonok K. Enzyme-linked immunoabsorbent assay method for human autophosphorylated insulin receptors. *Diabetes*, 43: 274-80. 1994.
51. De Fronzo RA, Sanon V, Sherwin R. Insulin binding to monocytes and insulin action in obesity, starvation and refeeding. *J Clin Invest*, 62: 204-13. 1979.

52. Khan CR, Fher JS, Bar RS et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin-receptors disorders in man. *N Engl J Med*, 294: 739-45. 1976

53. Mandarino LJ. Adipocyte glycogen synthase and pyruvate dehydrogenase in obese and type II diabetic subjects. *Am J Physiol*, 251: E 489-95. 1986.

54. Kida Y, Espósito-Del Puente A, Bogardus C et al. Insulin resistance is associated with reduced fasting and insulin-mediated glycogen synthase phosphatase activity in NIDDM. *J Clin Invest*, 85: 476-81. 1990.

55. Vaag A, Henriksen JE, Beck M et al. Decrease insulin activation of glycogen synthase gene in skeletal muscles in young non obeses Caucasian first-degree relatives of patients with NIDDM. *J Clin Invest*, 89: 782-8. 1992.

56. Groop LC, Kankari M, Schallin-Jäntti C et al. Association between polymorphism of glycogen synthase gene and NIDDM. *N Engl J Med*, 328: 1568-9. 1993.

57. Schallin-Jäntti C, Härkönen M, Groop LC et al. Impaired activation of glycogen synthase in people at increase risk of developing NIDDM: *Diabetes*, 41: 598-607. 1992.

58. Randle PJ, Holes CN, Garland PB et al. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1: 785-9. 1963.

59. Felberr JP. Effects of lipid infusion on glycogen synthase and phosphorilase in muscle biopsies in man: Suggestion of a physiological mechanism regulating glucose storage. *Diabetes*, 40 (Suppl) 1: 258A. 1991.

60. Eckel RH. Dyetary substitution of medium-chain triglicerides improves insulin mediated glucose metabolism in NIDDM subjets. *Diabetes*, 41: 1626-31. 1993.

61. Groop LC, Saloranta C, Shank M et al. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and NIDDM. *J Clin Endocrinol Metab*, 72: 96-197. 1991.
62. Boorkman M, Storlien L, Pan D et al. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal muscle phospholipids. *N Engl J Med*, 328: 238-44. 1993.
63. Nadler JL, Buchanan T, Natarajan R et al. Magnesium deficient produces insulin resistance and increase thromboxane synthesis. *Hypertension*, 21: 1024-9. 1993.
64. Consoli A, Nurjhan N, Reilly J et al. Mechanism of increased gluconeogenesis in NIDDM. *J Clin Invest*, 86: 2038-45. 1990.
65. Frayn KN, Coppack SW. Insulin resistance, adipose tissue and coronary heart disease. *Clinical Science*, 82: 1-8. 1992.
66. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet*, i:117-20. 1936.
67. Harano Y, Ohgaky S, Hidaka H et al. Glucose, insulin and somatostatin infusion for determination of insulin sensitivity in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 45: 1124-27. 1977.
68. Heise E, Toost Hg, Hasselblatt A et al. Insulin binding and response to insulin of adipocytes from thyroxine-treated rats. *Endocrinology*, 110: 995-1004. 1982.
69. Arner P, Bolnud J, Wennlud A et al. Influence of thyroid hormone level on insulin action in human adipose tissue. *Diabetes*, 33: 369-75. 1984.
70. Taylor R, McCulloch AJ, Zenzem S et al. Insulin secretion, adipocyte insulin binding, and insulin sensitivity in thyrotoxicosis. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 109: 96-103. 1985.

71. Müller MJ, Schutz B, Hunhnt HJ et al. Glucoregulatory function of thyroid hormones: Interaction with insulin depends on the prevailing glucose concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, 63: 62-7. 1986.
72. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 236: E667-E677. 1979.
73. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine Reviews*, 6: 45-86. 1985.
74. Bergman RN, Cobelli C. Minimal modelling, partition analysis and the estimation of insulin sensitivity. *Fed Proc*, 39:110-15. 1980.
75. Beard JC, Bergman RN, Ward WK et al. The insulin sensitivity index in nondiabetic man. Correlation between clamp-derived values. *Diabetes*, 35: 362-9. 1986.
76. Welch S, Gebhart SSP, Bergman RN et al. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 71: 1508-18. 1990.
77. Finegood DT, Hramiak Im, Dupre J. A modified protocol estimation of insulin sensitivity with the minimal model of glucose kinetics in patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 70:1538-49. 1990.
78. Ader A, Pacini G, Yang YJ et al. Importance of glucose per se to intravenous glucose tolerance. Comparison of the minimal model prediction with direct measurements. *Diabetes*, 34: 1092-103. 1985.
79. Bergman RN, Yang YJ, Hope ID et al. The role of the transcapillary insulin transport in the efficiency of insulin action. Studies with glucose clamp and the minimal model. *Horm Metab Res*, 22 (suppl): 49-56. 1990.
80. Yang YJ, Hope ID, Ader A et al. Insulin transport across capillaries is rate limiting for insulin action in dogs. *J Clin Invest*, 84: 1620-28. 1989.

81. Bergman RN, Prager R, Volund A et al. Equivalence of insulin sensitivity index in man derived by minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest*, 79: 790-800. 1987.
82. Finegood DT, Bergman RN, Vranic M et al. Estimation of endogenous glucose production during hyperinsulinemic-euglycemic glucose clamp: comparison of unlabeled and labeled exogenous glucose infusates. *Diabetes*, 36: 914-24. 1987.
83. Avogaro A, Bristow JD, Bier DM et al. Stable-labeled intravenous glucose tolerance test minimal model. *Diabetes*, 38: 1048-55. 1989.
84. Glick CG, Ismail-Beige F, Edelman S. Thyroidal regulation of rat renal and hepatic Na-K ATPase gene expression. *J Biol Chem*, 263: 1610-18.
85. Haber RS, Loeb JN. Early enhancement of passive potassium efflux from rat liver by thyroid hormone: relation to induction of Na-K ATPase. *Endocrinology*, 115: 291-7. 1984.
86. Sestot L. Metabolic aspects of the calorogenic effect of thyroid hormone in mammals. *Clin Endocrinol* 13: 489-506. 1980.
87. Sterling K. Thyroid hormone action at the cell level. *N Engl J Med*, 300: 117: 117-21. 1979.
88. Muls E, Bloton V, Rosseau M. Serum lipids and apolipoproteins in hyperthyroidism before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 55: 459-64. 1982.
89. Abramns JJ, Candy SM. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J Lip Res* 22: 323-38. 1981.
90. Bielezekian JP, Loeb JM. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on the alpha and beta adrenergic receptor system and adrenergic responsiveness. *Endocrine Reviews*, 4:378-88. 1983.
91. Oppenheimer JH. Thyroid hormone action at cellular level. *Science*, 203: 971-79. 1979.

92. Sandeler MP, Robinson RP, Rabin WW et al. The effect of thyroid hormones on gluconeogenesis and forearm metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 56: 479-85. 1983.
93. Laville M, Rian JP, Bangreres PF et al. Glucose metabolism in experimental hyperthyroidism: intact in vivo sensitivity to insulin with abnormal binding and increased glucose turnover. *J Clin Endocrinol Metab*, 58: 960-5. 1984.
94. Wennlud A, Felig P, Hagenfeltd C et al. Hepatic glucose production and splanchnic glucose exchange in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 65: 174-180. 1986.
95. Karlander Sg, Khan A, Wajngot A et al. Glucose turnover and glucose tolerance in hyperthyroid patient. *J Clin Endocrinol Metab*, 68: 780-6. 1989.
96. Shen D, Davindson MB, Kuo SW et al. Peripheral and hepatic insulin antagonism in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 66: 565-9. 1988.
97. Randin JP, Tappy L, Scazziga B et al. Insulin sensitivity and exogenous insulin clearance in Graves' disease. *Diabetes*, 35: 178-81. 1986.
98. Jap TS, Hoand J, Won GS et al. Insulin secretion and sensitivity in Hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 21: 261-5. 1989.
99. Pestell R, Alford F, Ramos R et el. Insulin secretion, insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in thyrotoxicosis. A minimal model analisis. *Clin Endocrinol (Oxford)*, 33: 481-93. 1990.
100. Coopan R, Kozak G. Hyperthyroidism and diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 140: 370-3. 1980.
101. Valcavi R, Jorde V, Kiegner C et al. Growth hormone response GRF-I in 29 patientes with hypothyroidism before and during therapy with thyroxine. *Clin Endocrinol Metab*, 24: 693-6. 1986.

102. Cavalieri H, Krabel M, Mederos-Neto G et al. Effect of thyroid hormone therapy on plasma IGF-I in normal subjects, hypothyroides patients and endemic cretins. *Horm Metab Res*, 25: 132-9. 1987.
103. Agdeppa D, Macaron C, Mollick T et al. Plasma high density lipoprotein cholesterol in thyroid disease. *J Clin Invest*, 49:726-29. 1979.
104. Kid A, Okita N, Row W et al. Immunologic aspects of Graves and Hashimoto diseases. *Metabolism*, 29: 1-6. 1980.
105. Endo K, Kashangi K, Konishi J et al. Detection and properties of TSH-binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 46: 734-739. 1978.
106. Bech K, Nistrup M, Madsen SN. Thyroid adenylate cyclase stimulating immunoglobulins in thyroid disease. *Clin Endocrinol*, 11: 47-58. 1979.
107. Volpe R. Immunoregulation in autoimmune thyroid disease. *N Engl J Med*, 316: 44-6. 1987.
108. Atkins MB, Mier JW, Parkinson DR et al. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell. *N Engl J Med*, 318: 1557-1563, 1988.
109. Caro JF, Caachin F, Folli F et al. Effect of T3 on insulin action, insulin binding, and insulin receptor kinase activity in primary cultures of rat hepatocytes. *Horm Metab Res*, 20: 327-32. 1988.
110. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C et al. Physiologic evaluation controlling glucose tolerance in man. *J Clin Invest*, 68: 1456-67. 1981.
111. Custro N, Scafidi V, Costanza FP et al. Resistenza insulinica in pazienti con malattia di Graves e ridotta tolleranza a la glucosio. *Minerva Médica*, 81: 523-7. 1990.
112. Czech MP, Malbon CR, Kerman K et al. Effect of thyroid status on insulin action in rats adipocytes and skeletal muscle. *J Clin Invest*, 66: 574-82. 1980.

113. Correze C, Krug E, Verghaegen M et al. Regulation of lipogenesis in adipocytes. *Diabetes* 33:364-75. 1984.

114. Matthaei S, Trost B, Hamann A et al. Effect of in vivo thyroid hormone status on insulin signalling and GLUT1 and GLUT4 glucose transport systems in rat adipocytes. *J Endocrinol*, 144: 347-57. 1995.

115. Arner P, Bolinder J, Wennlund A et al. Influence of thyroid hormone level on insulin action in human adipose tissue. *Diabetes*, 33: 369-75. 1984.

116. Pedersen O, Richelsen B, Bak J et al. Characterization of the insulin resistance of glucose utilization in adipocytes from patients with hyper- and hypothyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 119: 228-34. 1988.

117. Kosovsko MJ, Katkova SP, Mirakhmedon MM. Insulin resistance in experimental hypo- and hyperthyroidism. *Prob Endokrinol (MosK)*, 35 (3). 1989. (Abstrat).

118. Chen M, Bergman RN, Pacini G et al. Pathogenesis of age-related intolerance glucose in man: insulin resistance and decreased β -cell function. *J Clin Endocrinol Metab*, 60:13-20. 1985.

119. Bergman RN, Porte D. Insulin resistance and β -cell dysfunction in aging. *J Clin Endocrinol metab*, 67: 951-7. 1988.

120. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C et al. Physiologic evaluation of factor controlling glucose tolerance in man. *J Clin Invest*, 68: 1456-67. 1981.

121. Cousin L, Rea C, Crawford M et al. Longitudinal characterization of insulin sensitivity and body fat quantification in normal and gestational diabetics pregnancy. *Diabetes*, 37 (Suppl 1): 251A. 1988.

122. Buchaman TA, Metzger B, Freinkel N et al. Impaired β -cell function rather exaggerated insulin resistance distinguished diabetes gestational from normal pregnancy. *Diabetes*, 36 (Suppl 1): 5A. 1987.

123. Haffner S, Stern M, bergman RN et al. Insulin resistance and increases secretion in Indias Pima. *Clin Res*, 37 (Suppl 2): 450 A. 1989.

VERIFICADA EN EL DIA DE HOY A LA PA DE LA TESIS

TITULADA EN FERMENTACIONES TIRUVIGENS

SENSIBILIDAD A LA INSULINA

DE LA QUE ES AUTOR DON JOSÉ ANTONIO DIEZ

OBTUVO POR ^{UNANIMIDAD} MAYORIA LA CALIFICACION DE DE

Madrid, 21 de FECHA de 1936

El Presidente,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal Secretario